

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0008335

(43) 공개일자 2024년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/55 (2017.01) A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/55 (2017.08)

A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7042637

(22) 출원일자(국제) 2021년05월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/054167

(87) 국제공개번호 WO 2022/238737

국제공개일자 2022년11월17일

(71) 출원인

아프리노이아 테라퓨틱스 리미티드

중국, 홍콩, 완차이, 178 글로스터 로드, 차이나
캠 센추리 타워, 31/에프

(72) 발명자

장, 밍-쿠에이

타이완 11503 타이페이 시티 난강 디스트릭트 파
크 스트리트 넘버 3 17에프

템페스트, 폴

타이완 타이페이 신이 디스트릭트 아파트 9-2 섹
션 3 허핑 이스트 로드 넘버 199

린, 이호-시안

타이완 830 가오슝 시티 평산 디스트릭트 원룽 이
스트 로드 넘버 232

(74) 대리인

특허법인 무한

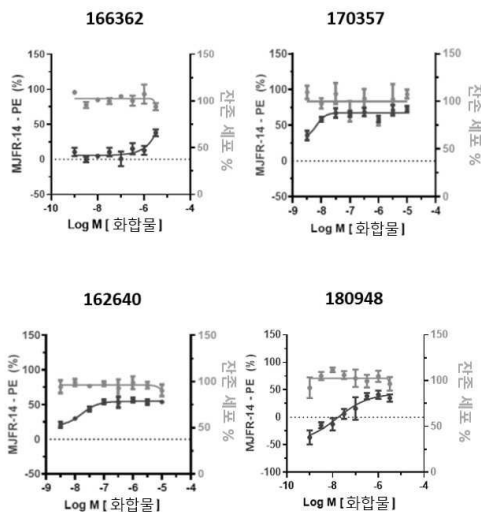
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 알파-시누클레인 응집체 분해용 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시는 신경퇴행성 질병, 특히 시누클레인병증의 치료에 사용하기 위한 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 및 알파-시누클레인 단백질 결합 모이어티를 포함하는 화합물을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61K 47/545 (2017.08)

A61P 25/28 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

시누클레인병증(synucleinopathy)의 치료가 필요한 대상체(subject)에서 시누클레인병증을 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체(enantiomer), 비-거울상 이성질체(non-enantiomer), 호변이성질체(tautomer), 라세미체(racemate), 용매화물(solvate), 대사 전구체(metabolic precursor), 또는 프로드러그(prodrug)를 투여하는 것을 포함하는, 방법:

[화학식 A]

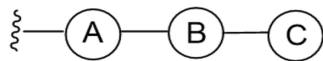
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

(A)는 L에 공유결합되어 있고;

(i) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 2

α -시누클레인 응집(aggregation)을 줄이는 것이 필요한 대상체에서 α -시누클레인 응집을 줄이는 방법으로서,

상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그를 투여하는

것을 포함하는, 방법:

[화학식 A]

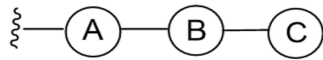
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

(A) 는 L에 공유결합되어 있고;

(i) (A) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) (A) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 3

루이소체(Lewy body)를 줄이는 것이 필요한 대상체에서 루이소체를 줄이는 방법으로서,

상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 방법:

[화학식 A]

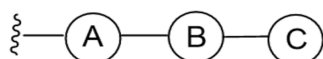
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

- (A) 는 L에 공유결합되어 있고;
- (i) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는
- (ii) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 4

시누클레인병증을 치료하기 위한 약제(medicament)를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그의 용도:

[화학식 A]

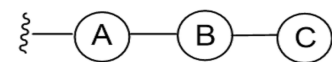
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

- (A) 는 L에 공유결합되어 있고;
- (i) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 5

α -시누클레인의 응집을 줄이기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그의 용도:

[화학식 A]

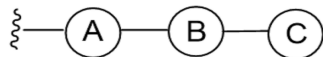
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

(A) 는 L에 공유결합되어 있고;

(i) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 6

루이소체를 줄이기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그

의 용도:

[화학식 A]

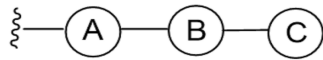
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

(A) 는 L에 공유결합되어 있고;

(i) (A) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) (A) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

청구항 7

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 시누클레인병증은 파킨슨병(PD), 루이소체 치매(DLB), 다계통위축증(MSA), 또는 이들의 둘 이상의 조합인 것인, 방법 또는 용도.

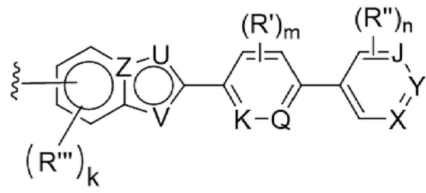
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 5-6 시스템(system)인 것인, 방법 또는 용도.

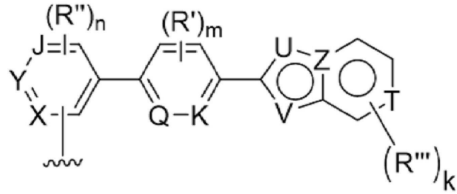
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SBM은 하기 화학식 B 또는 화학식 C인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 B]



[화학식 C]



상기 화학식 B 및 C에서,

Z는 C 또는 N이고; U는 O, S, 또는 CH이고; V는 N 또는 NH이고;

K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고;

R'''는 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고;

R'는 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R''는 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고;

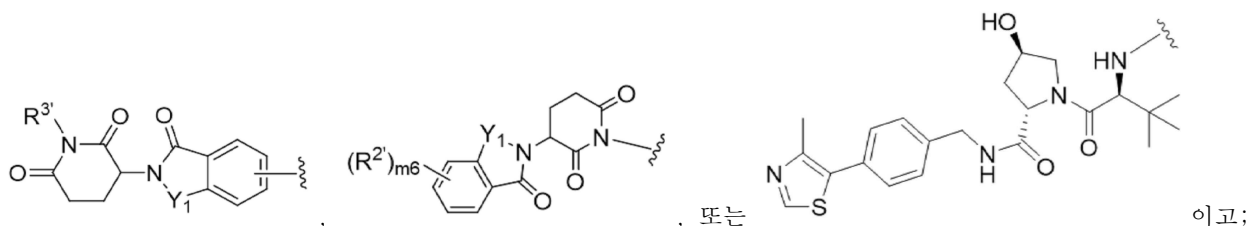
R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

화학식 B에서, V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

화학식 C에서, V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유한다.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EBM은



이때,

$R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

$R^{2'}$ 은 각각 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

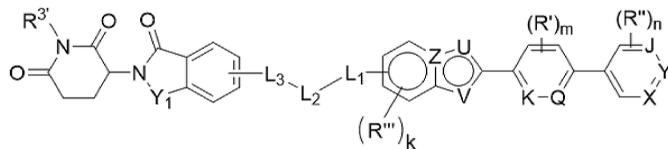
m6은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Y_1 은 CH_2 또는 인 것인, 방법 또는 용도.

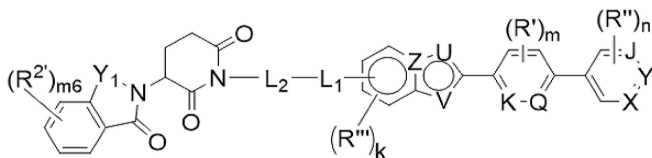
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I 내지 화학식 VI 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

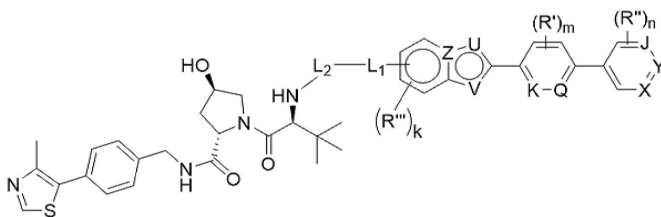
[화학식 I]



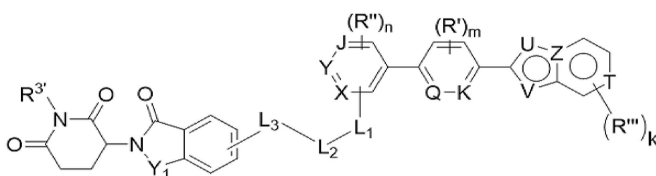
[화학식 II]



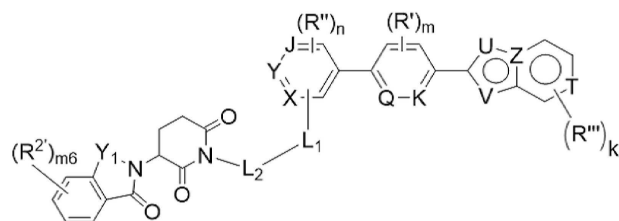
[화학식 III]



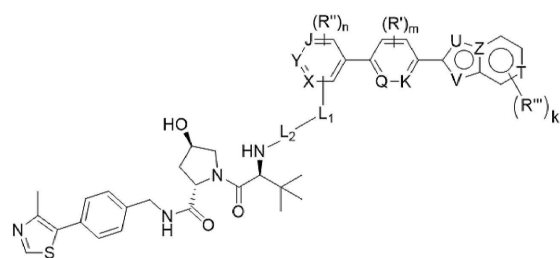
[화학식 IV]



[화학식 V]



[화학식 VI]



상기 화학식 I 내지 VI에서,

L_1 은 결합(bond), $-C(=O)-$, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기(nitrogen protecting group)이고;

L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소 체(chain)이고, 선택적으로 상기 탄화수소 체 중 하나 이상의 체 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티(cyclic moiety)로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;

Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고;

K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고;

R''' 은 각각 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고;

R' 은 각각 H, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R'' 은 각각 H, 할로(halo), OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

J는 CR^6 또는 N이고; X는 CR^6 또는 N이고; Y는 CR^6 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고;

R^6 는 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

상기 화학식 I에서, L_3 는 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로

치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

상기 화학식 II에서, $R^{2'}$ 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독

립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

상기 화학식 III에서, V는 N이고, Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

상기 화학식 IV에서, L_3 는 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으

로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고;

상기 화학식 V에서, $R^{2'}$ 는 각각 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독

립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N 이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고;

상기 화학식 VI에서, V는 N이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유한다.

청구항 12

제11항에 있어서,

L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-45} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;

바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-40} 탄화수소쇄이고;

바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} , C_{1-24} , 또는 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;

바람직하게는, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-26} , C_{5-26} , C_{5-20} , C_{5-15} , C_{15-20} , 또는 C_{20-25} 탄화수소쇄이고, 이때 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 13

제11항에 있어서, L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-30} 탄화수소쇄이고, 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;

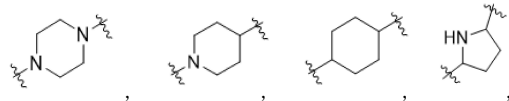
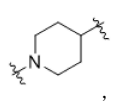
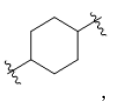
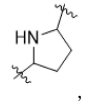
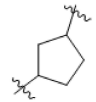
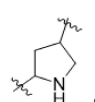
바람직하게는, L_2 의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{a1}-$, $-N=$ 또는 $=N-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고; 바람직하게는 $-O-$ 로 대체된 것인, 방법 또는 용도.

청구항 14

제11항에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌(carbocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌(heterocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌(arylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌(heteroarylene), 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌(heteroalkylene), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌(alkylene), 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌(alkenylene), 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌(alkynylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌(heteroalkylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌(heteroalkenylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌(heteroalkynylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌(heterocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 카보사이클릴렌 또는 헤테로사이클릴렌은 , , , , , 또는 인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 16

제14항에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 3원 내지 6원 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 페닐렌, 및 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 경우를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 17

제14항에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, $-O(CH_2)_6O-$, $-C(=O)O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 경우를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 18

제14항에 있어서, L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클릴기로 독립적으로 대체되고;

바람직하게는, L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine) 또는 모르폴린(morpholine)으로 독립적으로 대체되고;

바람직하게는, L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 선택적으로 치환된 페닐 기로 독립적으로 대체된 것인, 방법 또는 용도.

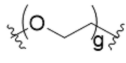
청구항 19

제14항에 있어서, L_2 는 치환되지 않은 탄화수소 쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소 쇄의 하나 이상의 쇄 원자는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이거나, 또는 선택적으로 2개의 R^{a1} 들은 이들의 사이에 있는 원자 (intervening atom)와 함께 치환되거나 치환되지 않는 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, R^{a1} 의 적어도 하나는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 - 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸 -, 또는 질소 보호기 - 예를 들면, 벤질, t-부틸 카보네이트, 벤질 카바메이트, 9-플루오렌닐메틸 카보네이트(9-fluorenylmethyl carbonate), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔설포나마이드 (p-toluenesulfonamide) -인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 21

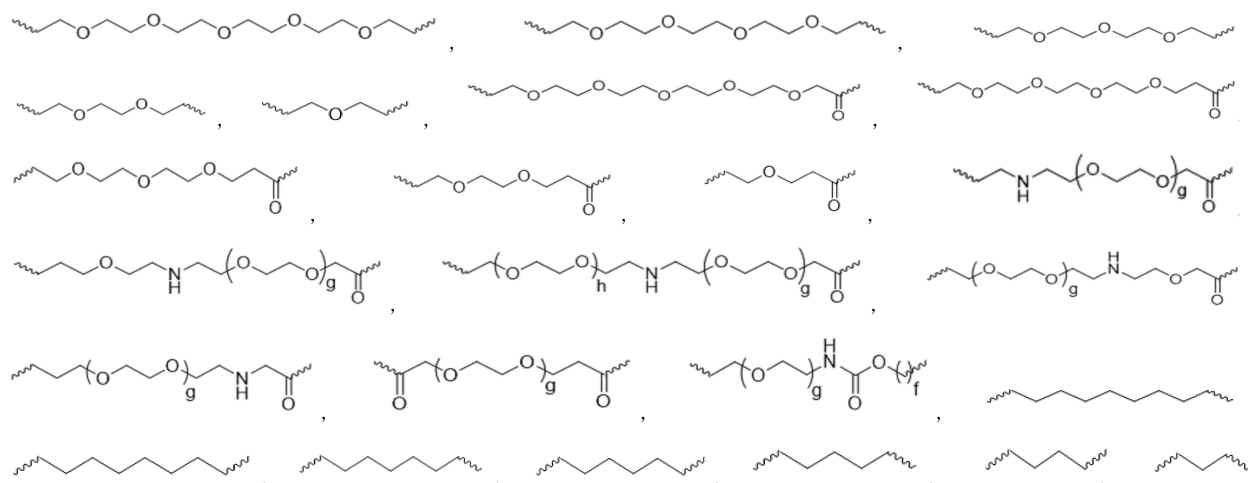
제11항에 있어서, L_2 는  이고, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 것인, 방법 또는 용도.

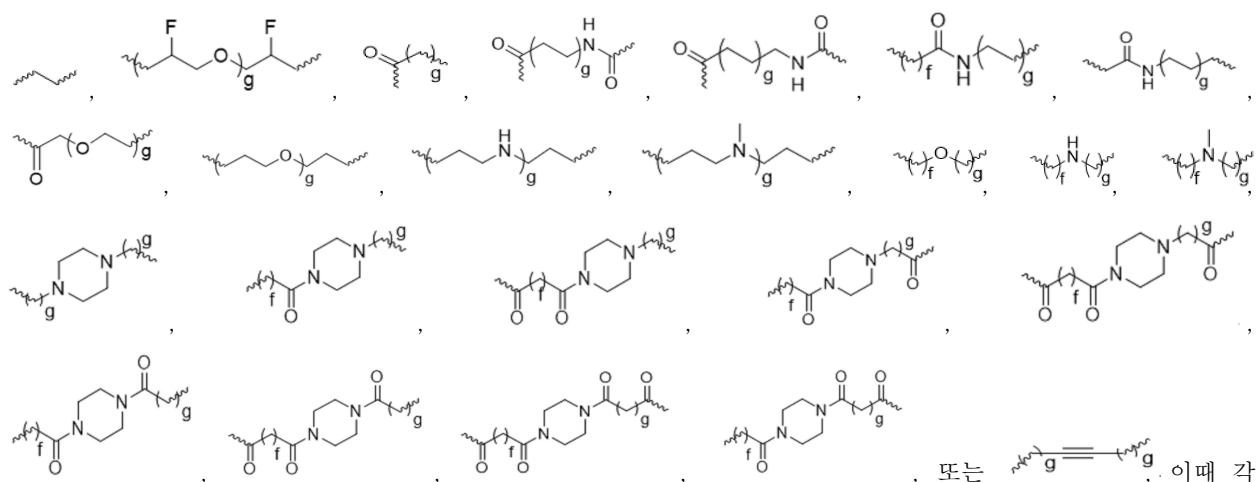
청구항 22

제11항에 있어서, L_2 는 모이어티 $-O-$, , $-NHC(=O)-$ 또는 $-NH-$ 를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

청구항 23

제11항에 있어서, L_2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



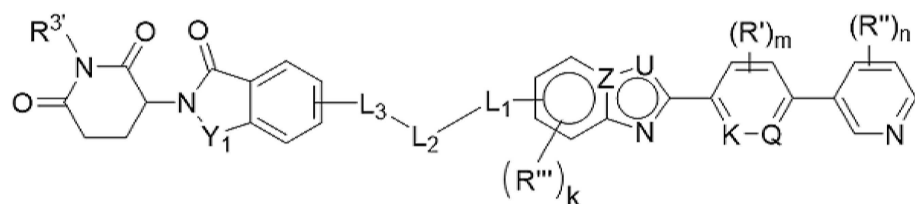


각의 g 는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; f 는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, h 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인
것인, 방법 또는 용도.

청구항 24

제11항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것임, 방법 또는 용도:

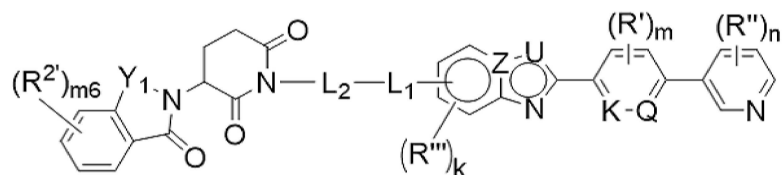
[화학식 I-1]



청구항 25

제11항에 있어서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 II-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것임, 방법 또는 용도:

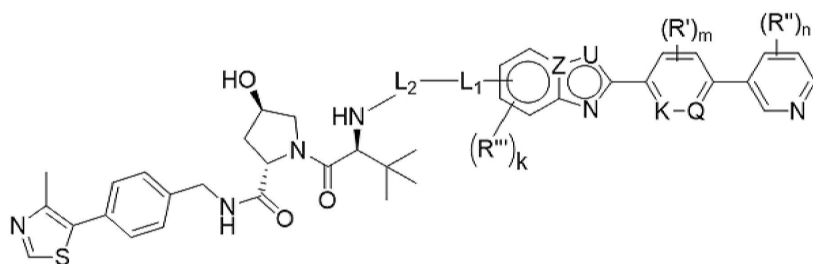
[화학식 II-1]



청구항 26

제11항에 있어서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 III-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것임, 방법 또는 용도:

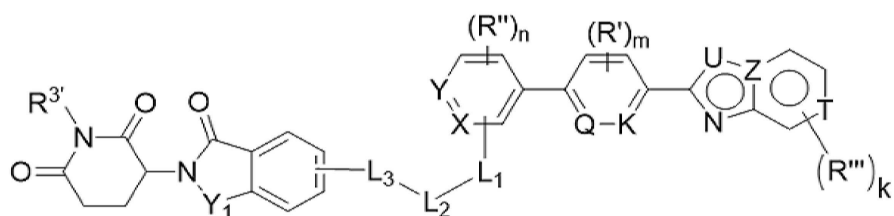
[화학식 III-1]



청구항 27

제11항에 있어서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

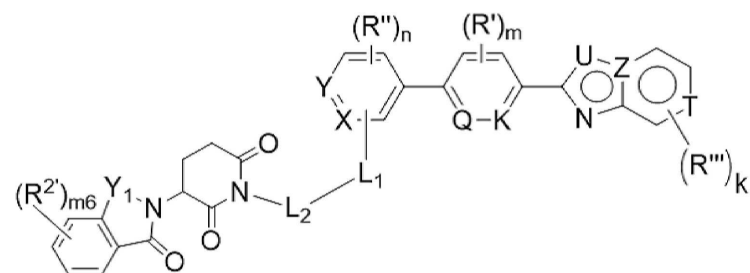
[화학식 IV-1]



청구항 28

제11항에 있어서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

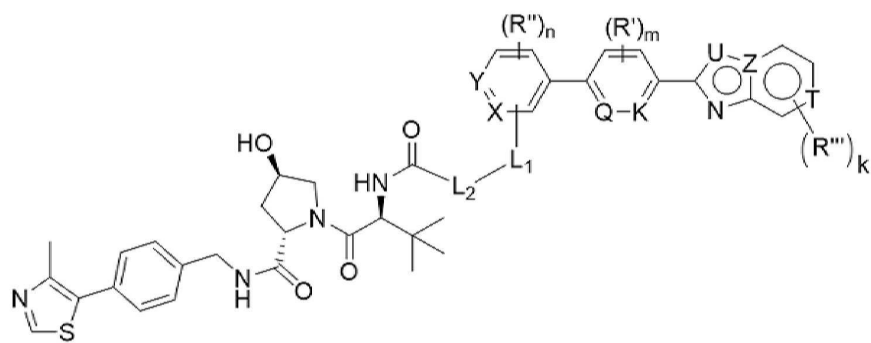
[화학식 V-1]



청구항 29

제11항에 있어서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

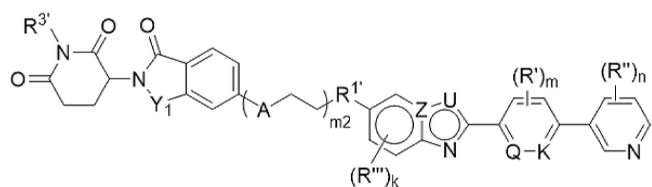
[화학식 VI-1]



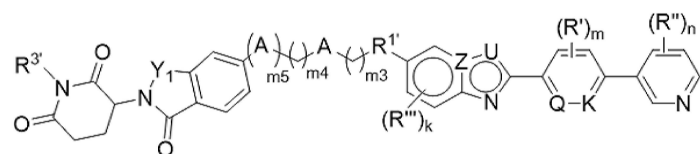
청구항 30

제24항에 있어서, 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 1, 5, 6, 8, 10 또는 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

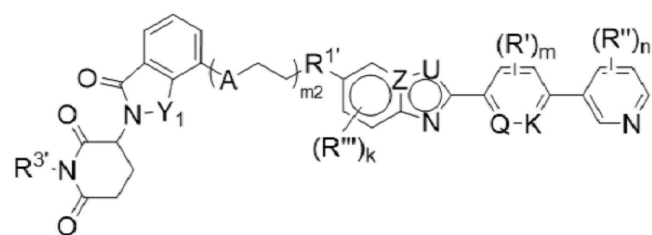
[화학식 1]



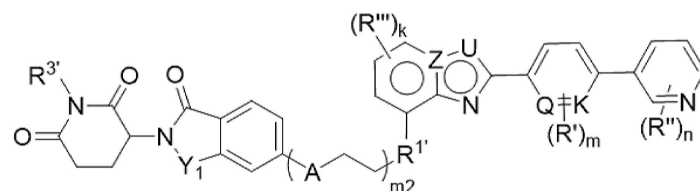
[화학식 5]



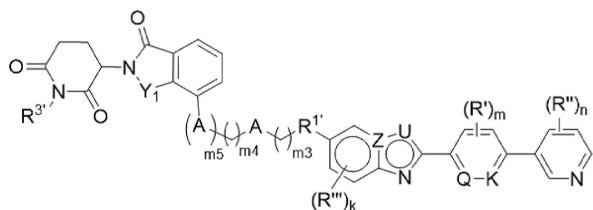
[화학식 6]



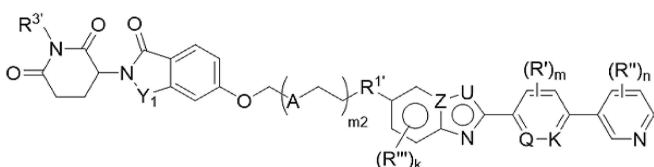
[화학식 8]



[화학식 10]



[화학식 13]



상기 화학식 1, 5, 6, 8, 10 및 13에서,

A는 각각 독립적으로 O, NH, , , 또는  이고;

m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

m4는 0, 1, 2, 또는 3이고;

m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

R^{1'}은 O, NH, , , , 또는  이다.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'''은 H, OH 또는 할로겐이

고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , , , 또는  이고/이거나; A는 O, NH, 

또는  이고/이거나; m2는 2, 3, 4 또는 6이고/이거나; R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 5의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH, , 또는  이고/이거나; m_4 는 0, 1, 2, 또는 3이고/이거나; m_5 는 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; m_3 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, 또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

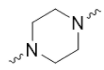
청구항 33

제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH, 또는  이고/이거나; m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, 또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n 은 0 또는 1인 것인, 방법 또는 용도.

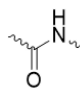
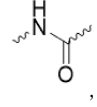
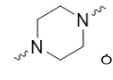
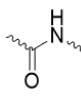
청구항 34

제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 는 1, 2, 3, 또는 4이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; k 는 0 또는 1이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 또는 2이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n 은 0, 1 또는 2인 것인, 방법 또는 용도.

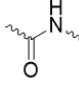
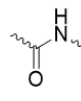
청구항 35

제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 10의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH, , , 또는  이고/이거나; m_5 는 0 또는 1이고/이거나; m_4 는 0 또는 1이고/이거나; m_3 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐이고/이거나; k는 0 또는 1이고/이거나; R' 은 H, 할로겐, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m은 0 또는 1이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n은 0 또는 1인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 36

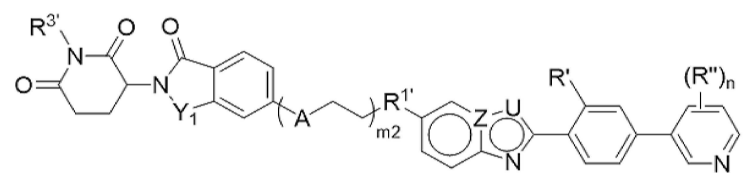
제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH, , 또는  이고/이거나; m_2 는 1, 2, 3, 또는 4이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐이고/이거나; R' 은 H, 할로겐, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 37

제30항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

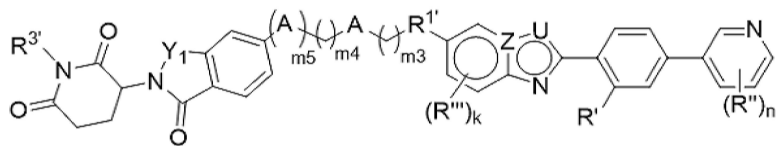
[화학식 1-1]



청구항 38

제30항에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 하기 화학식 5-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

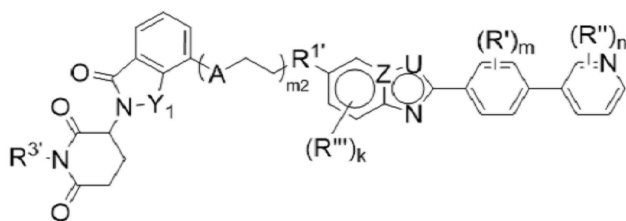
[화학식 5-1]



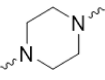
청구항 39

제30항에 있어서, 상기 화학식 6의 화합물은 하기 화학식 6-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 6-1]



청구항 40

제37항에 있어서, R^{3'}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; A는 O, NH,  또는  이고; m₂는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R^{1'}은 O, NH, , , , 또는  이고; R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, F, Cl, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 사이클로프로필아미노인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 41

제38항에 있어서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; A는 O, NH, , , 또는  이고; m₅는 0 또는 1이고; m₄는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m₃는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고; R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 42

제39항에 있어서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A는 O, NH,  또는  이고; m2는 1, 2, 3, 4, 5,

6 또는 7이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; $R^{1''}$ 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐이고; R^1 은 H, 할로겐, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 43

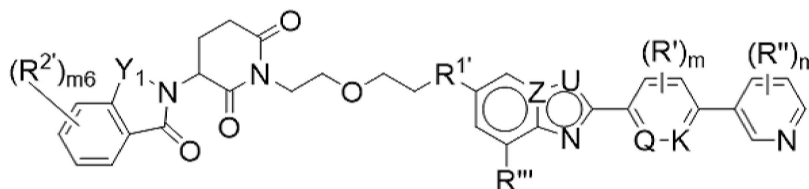
제30항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 1, 5, 6, 8, 10 또는 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 K는 CH이고 Q는 N이거나, 또는 K는 N이고 Q는 CH이거나, 또는 K 및 Q는 둘 다 CH인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 44

제25항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서, $R^{1'}$ 은 O, NH,  , 또는  이다.

청구항 45

제44항에 있어서, $R^{2'}$ 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고/이거나; m6는 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O 또는 NH이고/이거나; R^1 는 H, 할로겐, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; R'' 는 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노이고/이거나; $R^{1''}$ 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 46

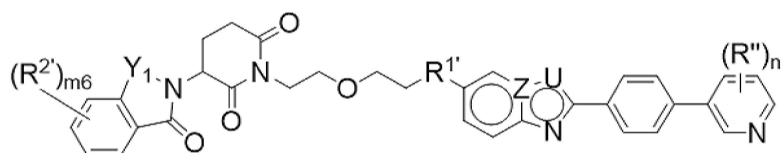
제44항에 있어서, Z는 C이고 U는 O 또는 S이거나; 또는 Z는 N이고 U는 CH이고/이거나;

K는 CH이고 Q는 N이거나, 또는 K는 N이고 Q는 CH이거나, 또는 K 및 Q는 둘 다 CH인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 3-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 3-1]



청구항 48

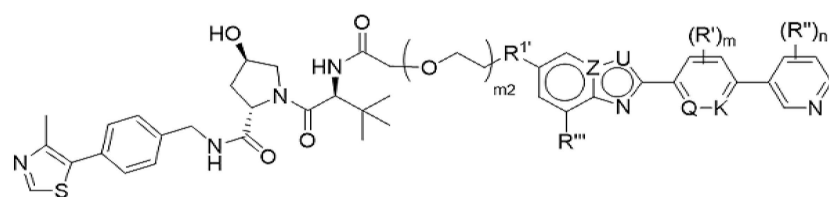
제47항에 있어서, R^{2'}는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고; m₆는 0, 1, 2 또는 3이고;

R^{1'}은 O, NH,  또는  이고; R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 49

제26항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 15의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 15]



상기 화학식 15에서, m₂는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; R^{1'}은 O, NH,  또는  이다.

청구항 50

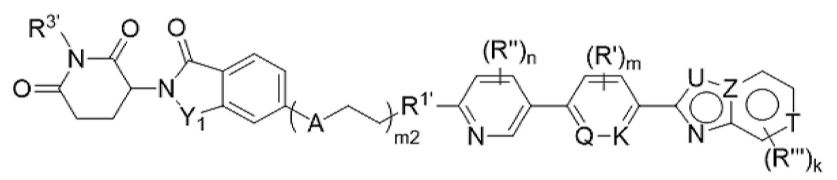
제49항에 있어서, m₂는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고/이거나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R^{1''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R^{1'}은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클

로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노인 것인, 방법 또는 용도.

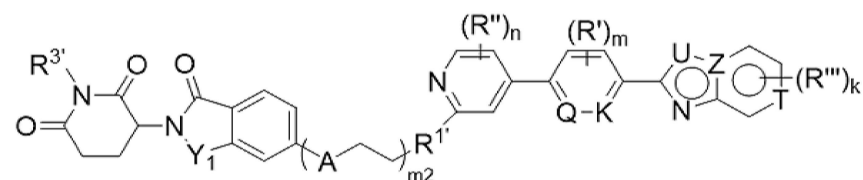
청구항 51

제27항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2, 7, 9, 11, 12 또는 14의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

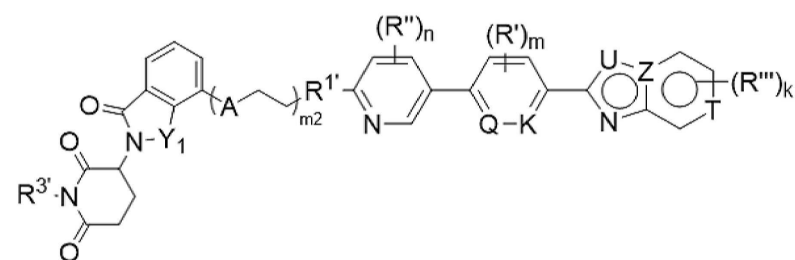
[화학식 2]



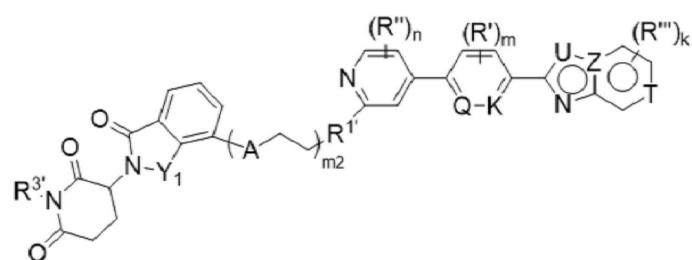
[화학식 7]



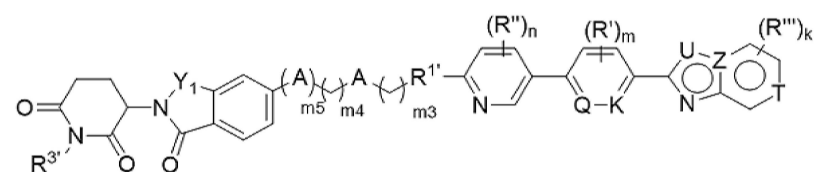
[화학식 9]



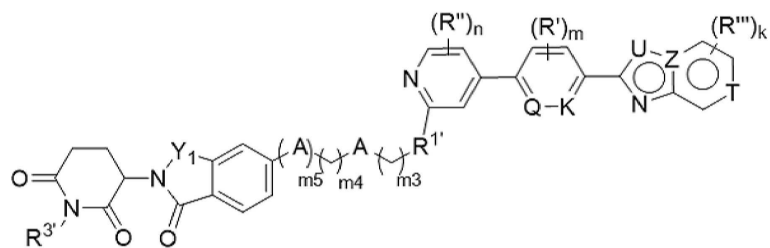
[화학식 11]



[화학식 12]



[화학식 14]



상기 화학식 2, 7, 9, 11, 12 및 14에서,

A는 각각 독립적으로 O, NH, , 또는  이고;

m2는 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

m4는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

R^{1'}은 O, NH, , 또는  이다.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3 이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 7의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

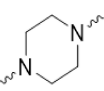
이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃

알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 54

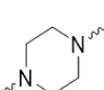
제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 9의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m₂는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 55

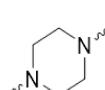
제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 11의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m₂는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는  이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 56

제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 12의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

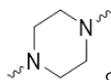
이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이고; m₃는 1, 2, 3, 4,

5 또는 6이고; m₄는 0 또는 1, 2 또는 3이고; m₅는 0 또는 1, 2 또는 3이고; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알

킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 57

제51항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 14의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

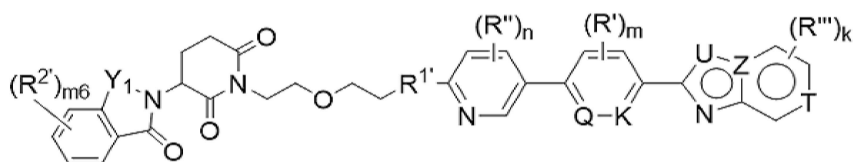
이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이고/이거나; m₃는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; m₄는 0, 1, 2, 3 또는 4이고/이거나; m₅는 0 또는 1, 2 또는 3이고/이거나

나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 58

제28항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 4]



상기 화학식 4에서, R^{1'}은 O, NH, , 또는  이다.

청구항 59

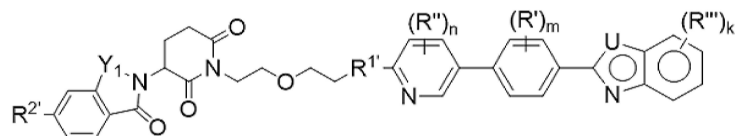
제58항에 있어서, R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고/이거나; m₆는 0, 1, 2 또는

3이고/이거나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 60

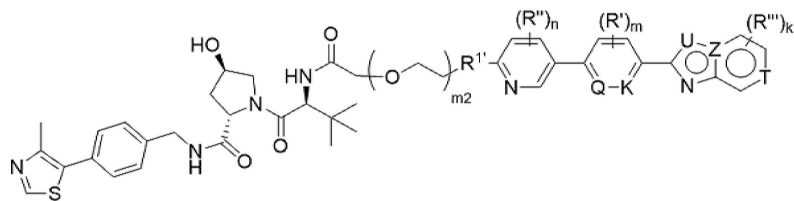
제58항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 4-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 4-1]

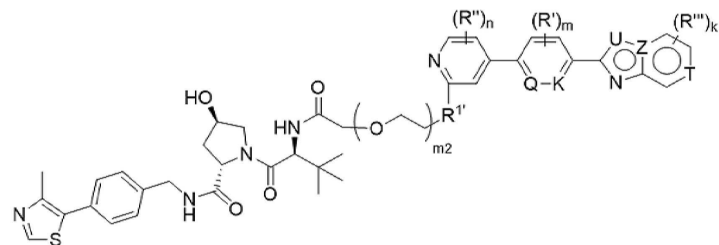
**청구항 61**

제29항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 16 또는 화학식 17의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 16]



[화학식 17]



상기 화학식 16 및 17에서, m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이다.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 16의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인이고,

이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고 T는 CH이거나; 또는 Z는 N이고, U는 CH이고 T는 CH이거나; 또는 Z는 C이고, T는 N이고 U는 CH인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 17의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체,

비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, T는 CH이거나; 또는 Z는 N이고, U는 CH이고, T는 CH이거나; 또는 Z는 C이고, T는 N이고, U는 CH인 것인, 방법 또는 용도.

청구항 64

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 2에 나열된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그로부터 선택되는 것인, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] 신경퇴행성 질병은 매년 약 5천만명으로 추정되는 미국인들에게 영향을 미치며, 헤아릴 수 없는 개인의 비용(personal toll)과 연간 수천억 달러의 의료 비용 및 생산성 손실의 경제적 비용을 일으킨다. 시누클레인병증(Synucleinopathy)은 뉴런(neuron)과 신경교세포(glial cell)에서 비정상적으로 축적된 α -시누클레인(α -Syn) 응집체가 특징인 신경퇴행성 질병이다.
- [0002] α -시누클레인은 시냅스 전달을 조절하는 역할을 하는 것으로 생각되는 시냅스전 말단(pre-synaptic terminal)의 뉴런에서 우선적으로 발현되는 140개의 아미노산 단백질이다 (Bendor et al., Neuron 2013; 79:1044-66). α -시누클레인은 파킨슨 병(Parkinson's Disease, PD)과 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies, DLB) 모두의 특징인, 루이소체(Lewy body)로 알려진 뉴런에서 병리학적(pathological) 응집체를 형성할 수 있다. 병리학적 응집체는 뉴런, 신경 섬유 또는 신경교 세포에서 잘못접힌(misfolded) α -시누클레인 단백질의 응집된 불용성 축적물(accumulation)로 이루어져 있으며, 시누클레인병증 특유의 특징이다. 시누클레인병증은 파킨슨병(PD), 루이소체 치매(DLB), 및 다계통위축증(MSA), 알츠하이머병의 루이소체 변종(LBVAD), 파킨슨 병(PD)과 알츠하이머병(AD)의 조합, 및 뇌 철분 축적으로 인한 신경퇴행 제1형 (NBIA-1)을 포함한다. PD 및 DLB에서, α -Syn 응집체는 신경 세포질과 축삭돌기에 각각 루이소체와 루이 신경돌기(Lewy neurite)로 존재하는 반면, 희소돌기아교세포(oligodendroglia)에 있는 α -Syn 포함체(inclusion)는 MSA의 신경병리학적 특징으로 알려져있다.
- [0003] 현재 α -시누클레인 응집의 관점에서 시누클레인병증을 표적으로 하는 치료제는 부족하다. α -시누클레인의 응집을 줄이기 위한 전략은 시누클레인병증 환자의 치료에서 치료적 잠재력을 가지고 있다.

발명의 내용

- [0004] 요약
- [0005] 본 개시는 이미드 약물 (예를 들어, 레날리도마이드(lenalidomide), 탈리도마이드(thalidomide), VHL 리간드(VHL ligand))을 기초로 하는 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 및 또한 α -시누클레인의 바인더(binder)를 포함하는 이중특이적 접합 화합물이 α -시누클레인 응집체의 프로테아좀 분해를 유도할 수 있다는 인식에 기인한다. 따라서 본 개시는 본 발전에 기초하여 α -시누클레인 응집체와 관련된 다양한 신경퇴행성 질병의 치료를 위한 화합물, 조성물, 및 방법들을 제공한다. 본 명세서에서 기술된 이중특이적 접합 화합물은 세포 모델 및/또는 동물모델에서 α -시누클레인 응집체를 제거하거나 α -시누클레인의 응집 정도를 낮은 수준으로 감소시킴으로써, α -시누클레인 응집체를 분해하여 파킨슨병(PD), 루이소체 치매(DLB), 또는 다계통위축증(MSA)을 포함하나, 이에 제한되지 않는 시누클레인병증 환자의 치료에서 치료적 잠재력을 보유한다.
- [0006] 또한, 본 개시는 루이소체 질병을 갖거나 루이소체 질병의 위험이 있는 환자에서 α -시누클레인 응집을 제거하거나, α -시누클레인 응집체 또는 루이소체를 줄이는 방법을 제공하며, 루이소체 치매(DLB), 다계통위축증(MSA), 또는 기타 시누클레인병증을 줄이는 방법을 제공한다.
- [0007] 본 개시의 일 측면은 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체

(enantiomer), 비-거울상 이성질체(non-enantiomer), 호변이성질체(tautomer), 라세미체(racemate), 용매화물(solvate), 대사 전구체(metabolic precursor), 또는 프로드러그(prodrug)이다:

[0008] [화학식 A]

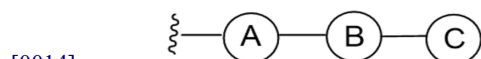
[0009] EBM-L-SBM

[0010] 상기 화학식 A에서,

[0011] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

[0012] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[0013] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0015] 상기 화학식에서,

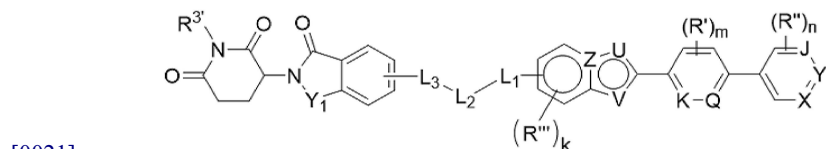
[0016]  는 L에 공유결합되어 있고;

[0017] (i)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

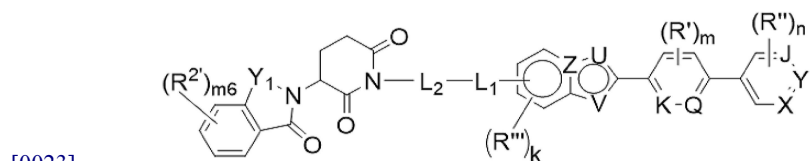
[0018] (ii)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

[0019] 본 개시의 또 다른 측면은 하기 화학식 I 내지 VI 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물(hydrate), 다형체(polymorph), 공결정 (co-crystals), 호변이성질체, 입체 이성질체 (stereoisomer), 동위원소 표지된 유도체 (isotopically labeled derivatives), 또는 프로드러그이다:

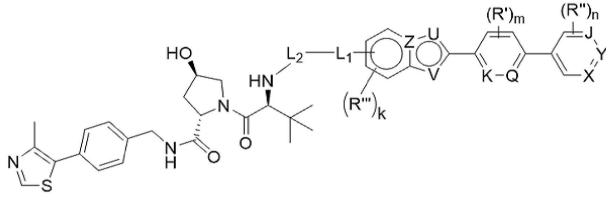
[0020] [화학식 I]



[0022] [화학식 II]

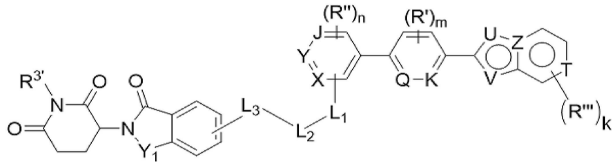


[0024] [화학식 III]



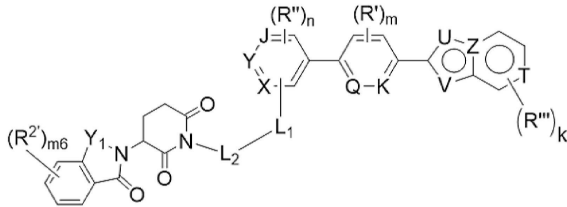
[0025]

[0026] [화학식 IV]



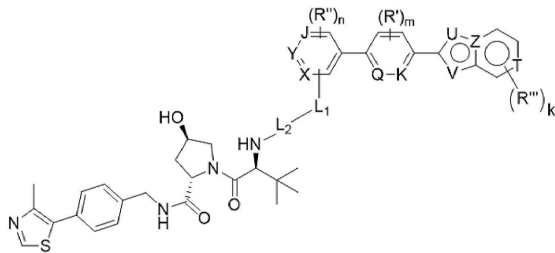
[0027]

[0028] [화학식 V]



[0029]

[0030] [화학식 VI]



[0031]

[0032] 상기 화학식 I 내지 VI에서,

[0033] L_1 , L_2 , L_3 , X, Y, J, Q, K, T, U, V, Z, Y_1 , R' , R'' , R''' , $R^{2'}$, $R^{3'}$, n, m, k 및 m6는 본 명세서에서 정의된 것과 같다.

[0034] 본 개시의 또 다른 측면은 본 개시의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이다.

[0035] 본 개시의 또 다른 측면은 루이스체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 치료, 중증도 감소, 진행 지연, 발병 위험 감소, 및/또는 발병 지연 방법으로, 이 방법은 본 개시의 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 투여하는 것을 포함한다.

[0036] 본 개시의 또 다른 측면은 본 개시의 화합물을 합성하는 방법이다.

[0037] 전술한 요약은 예시적인 것일 뿐이며, 어떤 식으로든 제한하고자 하는 의도는 아니다. 본 명세서에서 기술된 예시적인 구현예들 및 특징들 외에도, 본 개시의 추가 측면들, 구현예들, 목적들 및 특징들은 도면과 상세한 설명 및 청구범위로부터 완전히 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 분화된(differentiated) ReNcell VM 세포의 핵 수(잔존 세포 %)를 측정된 결과와 함께 응집된 α -시누클레인 종의 고함량 기반(high content-based) 정량화를 보여준다. 그 결과, 시험 화합물 166362, 170357, 162640 및 180948을 각각 24시간 동안 처리하면, α -시누클레인 응집 감소를 나타내는, 농도-의존적인 MJFR14

면역반응성 억제제가 유도되는 것으로 나타났다.

도 2a 내지 2d는 비히클(0.1% DMSO) 및 시험 화합물 132168, 166362, 및 170357로 처리하고, MJFR14로 면역염색한 세포들의 면역세포화학 이미지를 나타낸 것으로, 화합물 132168 및 166362로 처리한 후에 α -시누클레인의 발현이 감소되었음을 보여준다. **도 2a:** DMSO(0.1%); **도 2b:** 화합물 132168(3 μ M); **도 2c:** 화합물 166362(3 μ M); **도 2d:** 화합물 170357(10 μ M).

도 3은 생체 내(*in vivo*) α -시누클레인 분해 연구의 결과를 보여준다. 화합물 132168로 처리하면, 불용성 α -시누클레인 분획이 DMSO 비히클 대조군과 비교하여 30% 감소하여, 불용성 α -시누클레인 응집체가 감소했음을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 개시는 α -시누클레인 응집체를 제거하거나 α -시누클레인 응집 정도를 낮은 수준으로 줄이는데 유용한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공함으로써, 시누클레인병증을 가진 환자의 치료에서 치료적 잠재력을 가진다.

[0040] 본 명세서에서는 표적 단백질 (즉, 응집된 α -시누클레인)과 E3 유비퀴틴 리가아제에 동시에 결합할 수 있는 이중특이적 접합 화합물이 제공된다. 이중특이적 접합 화합물은 α -시누클레인 응집체에 우선적으로 결합하고, α -시누클레인이 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 배치되도록 하여 α -시누클레인 응집체의 선택적 유비퀴틴화(ubiquitination) 및 최종 프로테아좀-매개 분해 촉진을 포함하는 바람직한 기능적 특성을 나타낸다.

[0041] 본 명세서에서 기술된 방법은 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 신경퇴행성 질병 또는 질환을 치료, 완화 또는 예방하기 위해 대상체에게 본 개시의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0042] 화합물

[0043] 본 개시의 일 측면은 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이다:

[0044] [화학식 A]

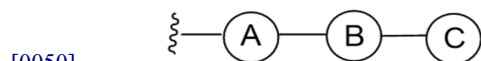
[0045] EBM-L-SBM

[0046] 상기 화학식 A에서,

[0047] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

[0048] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[0049] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0051] 상기 화학식에서,

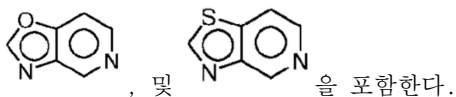
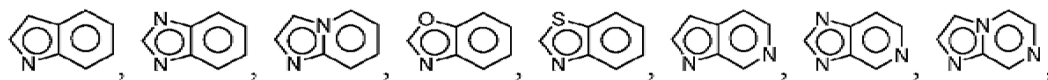
[0052]  는 L에 공유결합되어 있고;

[0053] (i)  는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고;  는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

[0054] (ii)  는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은

모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

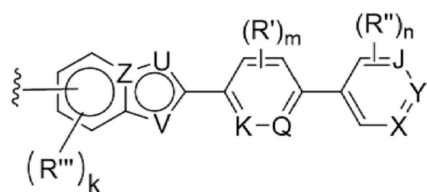
[0055] 일부 구현예에서, 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 5-6 시스템(system)이다. 비제한적인 예시는



[0056] , 및 을 포함한다.

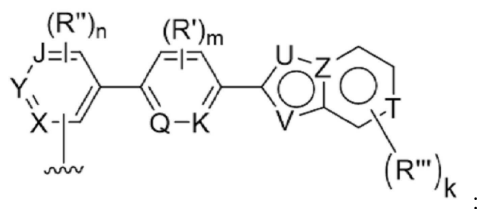
[0057] 일부 구현예에서, SBM은 하기 화학식 B 또는 화학식 C이다:

[0058] [화학식 B]



[0059] ,

[0060] [화학식 C]



[0061] ;

[0062] 상기 화학식 B 및 C에서,

[0063] Z는 C 또는 N이고; U는 O, S, 또는 CH이고; V는 N 또는 NH이고;

[0064] K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고;

[0065] R'''는 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0066] R'는 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0067] R''는 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

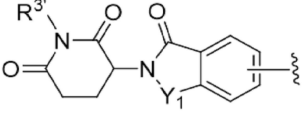
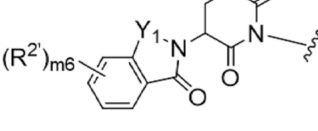
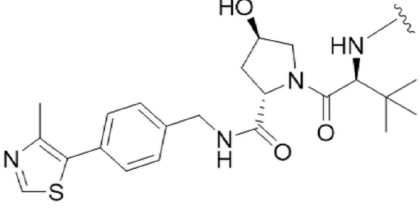
[0068] J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고;

[0069] R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0070] 화학식 B에서, V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

[0071] 화학식 C에서, V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유한다.

[0072] 일부 구현예에서, EBM은

[0073] , , 또는  이고;

[0074] 이때,

[0075] R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0076] R^{2'}는 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0077] m6은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0078] Y₁은 CH₂ 또는  이다.

[0079] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 I 내지 VI 중 어느 하나이다:

[0080] [화학식 I]

[0081]

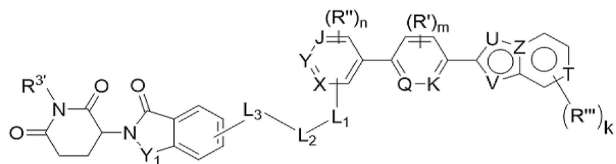
[0082] [화학식 II]

[0083]

[0084] [화학식 III]

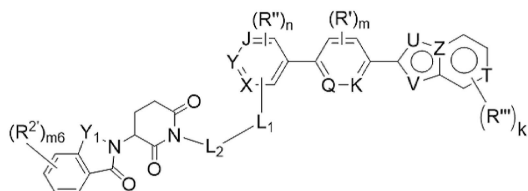
[0085]

[0086] [화학식 IV]



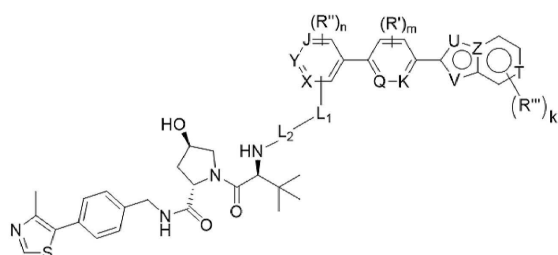
[0087]

[0088] [화학식 V]



[0089]

[0090] [화학식 VI]



[0091]

[0092] 상기 **화학식 I**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합(bond), -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기(nitrogen protecting group)이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠(chain)이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고, 이때 V 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R''', R'', R'은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0093] 상기 **화학식 II**에서, R^{2'}는 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m₆은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이

아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0094]

상기 **화학식 III**에서, L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0095]

상기 **화학식 IV**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0096]

상기 **화학식 V**에서, R^{2'}은 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m₆은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-,

또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유하고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR^6 또는 N이고; X는 CR^6 또는 N이고; Y는 CR^6 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R^6 는 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0097]

상기 화학식 VI에서, L_1 은 결합, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-O-$, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR^6 또는 N이고; X는 CR^6 또는 N이고; Y는 CR^6 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R^6 는 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환된다. 선택적으로, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, -S- 또는 사이클릭 모이어티(cyclic moiety)로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸) 또는 질소 보호기(예를 들어, 벤질(Bn), t-부틸 카보네이트(BOC 또는 Boc), 벤질 카바메이트(Cbz), 9-플루오레닐메틸 카보네이트(Fmoc), 트리플루오로아세틸(trifluoroacetyl), 트리페닐메틸(triphenylmethyl), 아세틸 또는 p-톨루엔설포아마이드(p-toluenesulfonamide, Ts))이다.

[0098]

특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는다.

[0099]

특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는다.

[0100]

특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 III의 구조를 갖는다.

[0101]

특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 IV의 구조를 갖는다.

[0102]

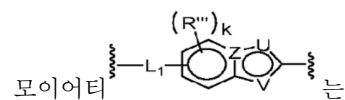
특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 V의 구조를 갖는다.

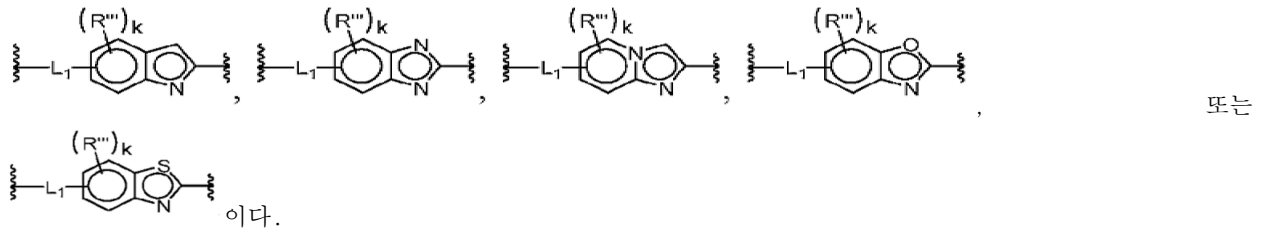
[0103]

특정 구현예에서, 상기 화합물은 화학식 VI의 구조를 갖는다.

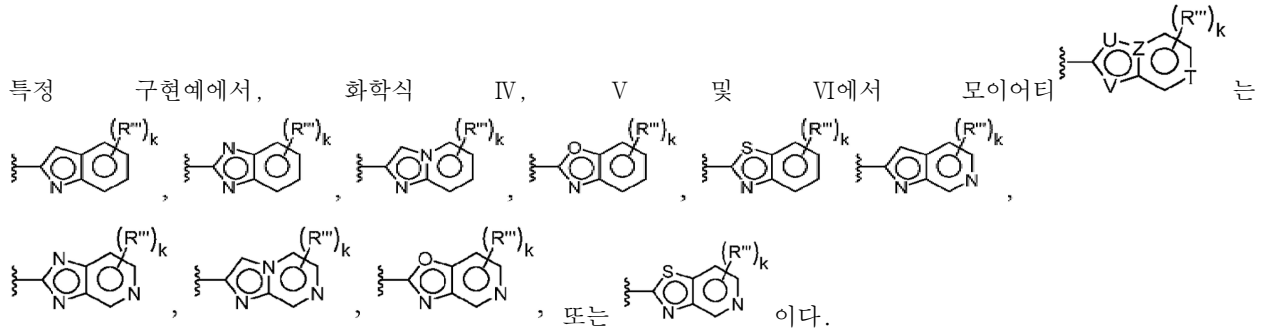
[0104]

특정 구현예에서, 화학식 I, II 및 III에서

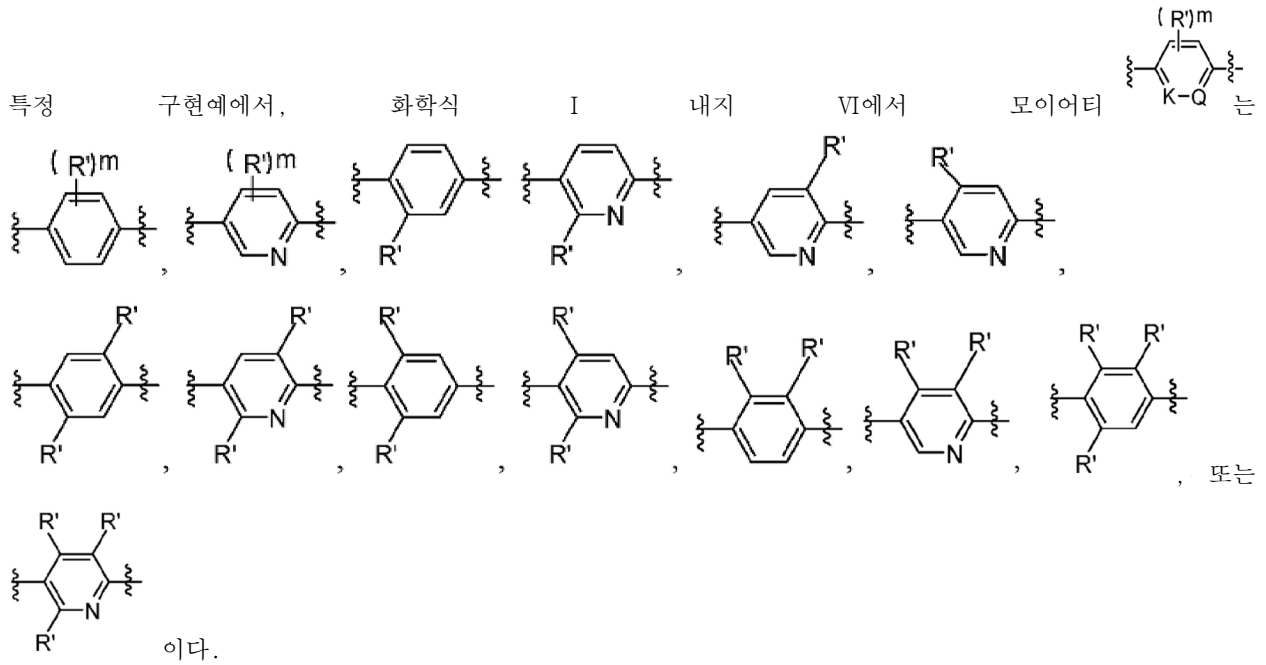




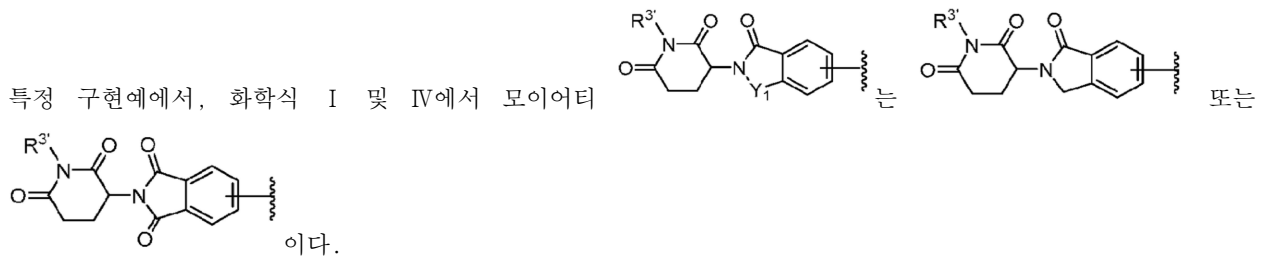
[0105]



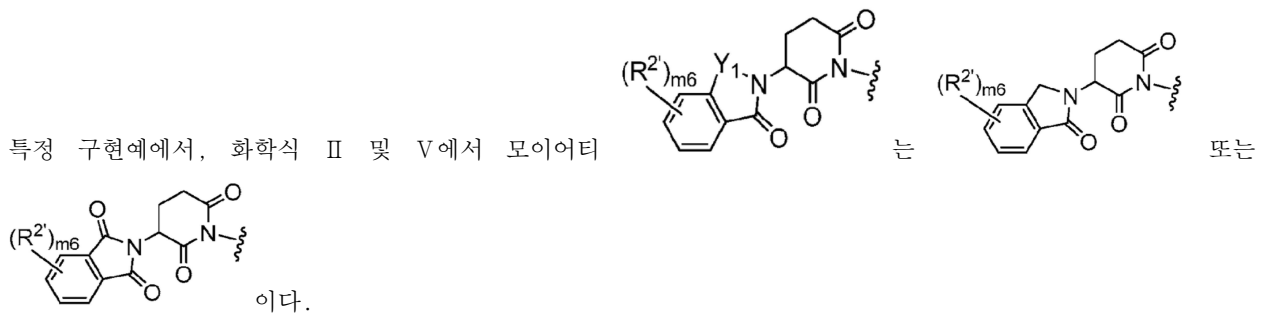
[0106]



[0107]



[0108]



- [0109] 본 개시의 일 구현예에서, L_1 은 결합이다.
- [0110] 본 개시의 일 구현예에서, L_1 은 $-C(=O)-$, $-NH-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이다.
- [0111] 본 개시의 일 구현예에서, L_3 는 결합이다.
- [0112] 본 개시의 일 구현예에서, L_3 는 $-NH-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이다.
- [0113] 본 개시의 일 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0114] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0115] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-24} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0116] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-24} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0117] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0118] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.
- [0119] 특정 구현예에서, L_2 의 탄화수소쇄의 적어도 하나의쇄 원자는 $-O-$ 로 독립적으로 대체된다.
- [0120] 특정 구현예에서, L_2 의쇄는 수소 원자 및 치환체(substituent)를 제외하고, 길이가 50 개 이하의 연이어 공유결합된 원자를 포함한다.
- [0121] 특정 구현예에서, L_2 는 수소 원자 및 치환체를 제외하고, 예를 들어, 길이가 46, 45, 40, 35, 32, 30, 25, 23, 20, 15, 14, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 3개 이하의 연이어 공유결합된 원자를 포함한다.
- [0122] 특정 구현예에서, L_2 의 임의의 원자는 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 링커 L_2 의 원자 중 어느 것도 치환되지 않는다. 특정 구현예에서, 링커의 탄소 원자 중 어느 것도 치환되지 않는다.
- [0123] 특정 구현예에서, L_2 는 비대칭 탄소/입체중심, 즉, 4개의 상이한기가 부착된 sp^3 혼성화된 탄소 원자를 함유하는 링커이다. 특정 구현예에서, 이러한 L_2 기를 포함하는 화합물은 거울상 이성질체가 풍부하거나(enantiomerically enriched) 실질적으로 거울상 이성질체가 풍부하다. 특정 구현예에서, 이러한 L_2 기를 포함하는 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수(enantiomerically pure)하다. 특정 구현예에서, 이러한 L_2 기를 포함하는 화합물은 라세미(racemic) 화합물이다.
- [0124] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌(carbocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은

헤테로사이클릴렌(heterocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌(arylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌(heteroarylene), 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌(heteroalkylene) 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌이다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌(alkylene), 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌(alkenylene), 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌(alkynylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌(heteroalkylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌(heteroalkenylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌(heteroalkynylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌(heterocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이다.

[0125] L_2 가 본 명세서에서 기술된 2가 모이어티들 중 적어도 2개의 조합이라는 언급은, 적어도 하나의 제1 2가 모이어티 및 적어도 하나의 제2 2가 모이어티로 이루어진 링커를 지칭하며, 이때 제1 및 제2 2가 모이어티는 동일하거나 상이하며, 본 명세서에서 기술된 2가 모이어티들의 범위 내에 있고, 제1 및 제2 2가 모이어티들은 서로 연이어 공유결합된다. 예를 들어, L_2 가 알킬렌 및 헤테로알킬렌 링커들의 조합일 때, -알킬렌-헤테로알킬렌-, -알킬렌-(헤테로알킬렌)₂-, 및 -헤테로알킬렌-알킬렌-헤테로알킬렌-이 모두 L_2 의 범위 내에 있고, 이때 상기 링커들 중 어느 하나에 있는 알킬렌 각각은 동일하거나 상이할 수 있고, 상기 링커들 중 어느 하나에 있는 헤테로알킬렌 각각은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0126] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₃ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₄ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₄₋₅ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₅₋₆ 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₆ 알킬렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₄₋₆ 알킬렌을 포함한다. 예시적인 알킬렌 기는 치환되지 않은 알킬렌 기, 예컨대 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-(CH₂)₂-), n-프로필렌 (-(CH₂)₃-), n-부틸렌 (-(CH₂)₄-), n-펜틸렌 (-(CH₂)₅-), 및 n-헥실렌 (-(CH₂)₆-)을 포함한다.

[0127] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₆ 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₃ 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₄ 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₄₋₅ 알케닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₅₋₆ 알케닐렌을 포함한다.

[0128] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₆ 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₃ 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₄ 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₄₋₅ 알키닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₅₋₆ 알키닐렌을 포함한다.

[0129] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₁₋₆알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₁₋₂알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₂₋₃알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₃₋₄알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₄₋₅알킬렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₅₋₆알킬렌을 포함한다. 예시적인 헤테로알킬렌 기는 치환되지 않은 헤테로알킬렌 기, 예컨대 -(CH₂)₂-O(CH₂)₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O-, -O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O-, -O(CH₂)₄-, -(CH₂)₄O-, -O(CH₂)₅-, -(CH₂)₅O-, -O(CH₂)₆-, 및 -O(CH₂)₆O-, 및 아마이드 기 (예를 들면, -NH-C(=O)- 및 -C(=O)NH-)를 포함한다.

[0130] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₂₋₆알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₁₋₃알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₃₋₄알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₄₋₅알케닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₅₋₆알케닐렌을 포함한다.

[0131] 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환

되지 않은 헤테로C₂₋₆알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₂₋₃알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₃₋₄알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₄₋₅알킬닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로C₅₋₆알킬닐렌을 포함한다.

[0132] 특정 구현예에서, L₂는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₆카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₃₋₄카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 C₄₋₅카보사이클릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₅₋₆카보사이클릴렌을 포함한다.

[0133] 특정 구현예에서, L₂는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 3원 내지 6원 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 3원 내지 4원 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 4원 내지 5원 헤테로사이클릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로사이클릴렌을 포함한다. 특정 구현예에서, L₂의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴기로 독립적으로 대체된다. 특정 구현예에서, L₂의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클릴기로 독립적으로 대체된다. 특정 구현예에서, L₂의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 독립적으로 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine), 또는 모르폴린(morpholine)으로 대체된다.

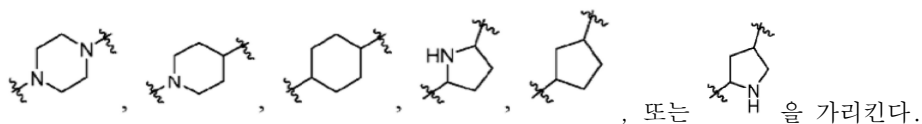
[0134] 특정 구현예에서, L₂는 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 페닐렌을 포함한다. 특정 구현예에서, L₂의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 선택적으로 치환된 페닐기로 독립적으로 대체된다.

[0135] 특정 구현예에서, L₂는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌 중 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로아릴렌을 포함한다.

[0136] 특정 구현예에서, L₂는 치환되지 않은 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 -NR^{a1}-로 독립적으로 대체되고, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬 또는 질소 보호기이거나, 또는 선택적으로 2개의 R^{a1}들은 이들의 사이에 있는 원자(intervening atom)와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 구현예에서, R^{a1}의 적어도 하나의 예시는 수소이다. 특정 구현예에서, R^{a1}의 적어도 하나의 예시는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬(예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸)이다. 특정 구현예에서, R^{a1}의 적어도 하나의 예시는 질소 보호기(예를 들면, 벤질 (Bn), t-부틸 카보네이트(BOC 또는 Boc), 벤질 카바메이트(Cbz), 9-플루오렌메틸 카보네이트(9-fluorenylmethyl carbonate, Fmoc), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔설포아마이드(Ts))이다.

[0137] 특정 구현예에서, L₂는 선택적으로 치환된 C₁₋₄₅탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L₂는 치환되지 않은 C₁₋₄₅탄화수소쇄이고, 선택적으로 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬 또는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L₂는 선택적으로 치환된 C₁₋₂₄탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L₂는 치환되지 않은 C₁₋₂₄탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆알킬, 또

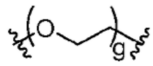
는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 선택적으로 상기 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 선택적으로 상기 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 적어도 하나의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-26} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{5-26} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{5-26} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{5-20} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{5-20} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{5-15} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{15-20} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{20-25} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-45} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-40} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 의 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{a1}-$, $-N=$ 또는 $=N-$ 로 대체된다. 특정 구현예에서, L_2 의 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 구현예에서, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-26} 탄화수소 채이고, 이때 탄화수소 채의 적어도 하나의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 본 명세서에서 사이클릭 모이어티는 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌, 예컨대,



[0138]

특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된(all-carbon), 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-45} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-26} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-24} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소 채이다. 특정 구현예에서, L_2 는 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소 채이다.

[0139]

특정 구현예에서, L_2 는  이고, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 구현예에서, g는 1이다. 특정 구현예에서, g는 2이다. 특정 구현예에서, g는 3이다. 특정 구현예에서, g는 4이다. 특정 구현예에서, g는 5이다. 특정 구현예에서, g는 6이다.

[0140]

특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, $-O(CH_2)_6O-$, $-C(=O)O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 예시를 포함한다.

[0141]

특정 구현예에서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, $-O(CH_2)_6O-$, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 예시를 포함한다.

[0142]

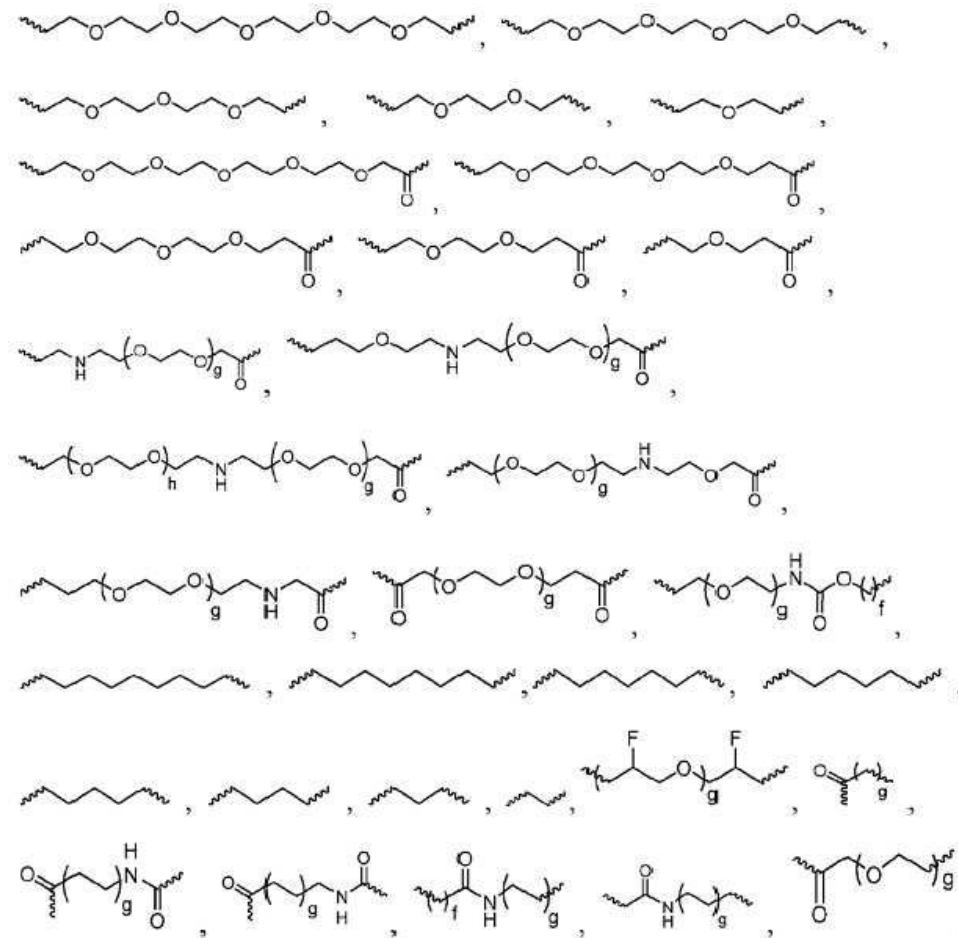
특정 구현예에서, L_2 는 모이어티 $-NHC(=O)-$ 를 포함한다.

[0143]

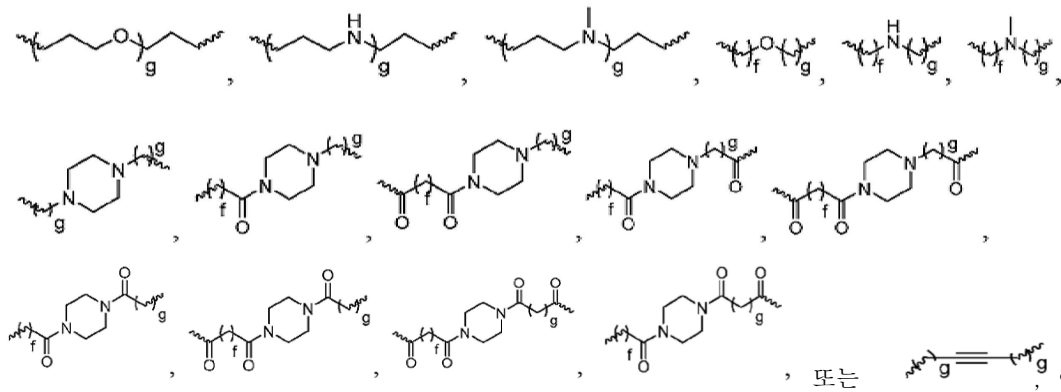
특정 구현예에서, L_2 는 모이어티 $-NH-$ 를 포함한다.

[0144]

본 개시내용의 L_2 의 예시는 다음을 포함하나, 이에 제한되진 않는다:

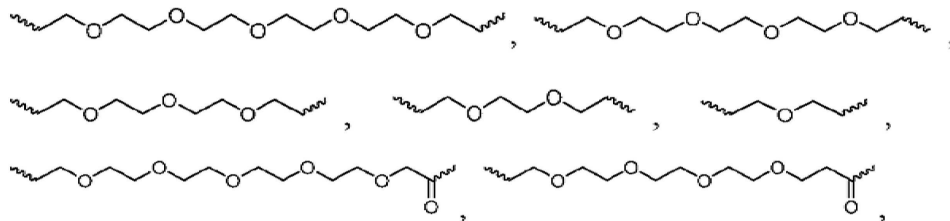


[0145]

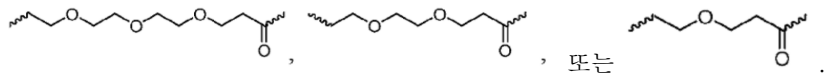


립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, h는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0146] 특정 구현예에서, L_2 는 다음의 화학식을 갖는다:

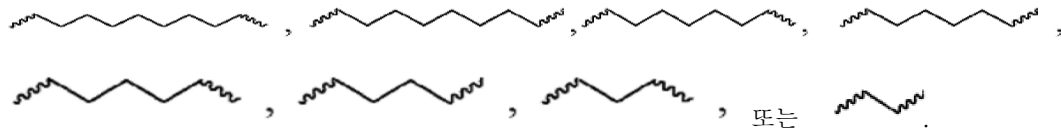


[0147]



[0148]

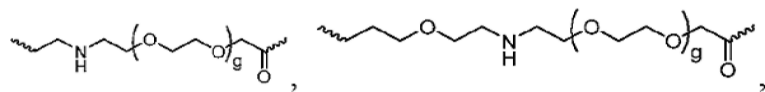
[0149] 특정 구현예에서, L_2 는 다음의 화학식을 갖는다:



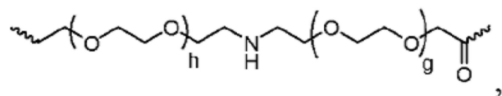
[0150]

[0151]

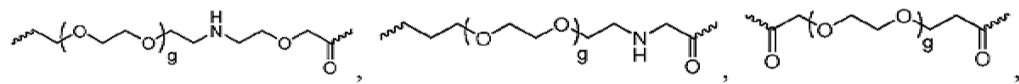
[0152] 특정 구현예에서, L_2 는 다음의 화학식을 가지며:



[0153]

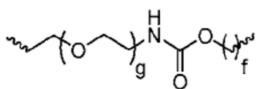


[0154]



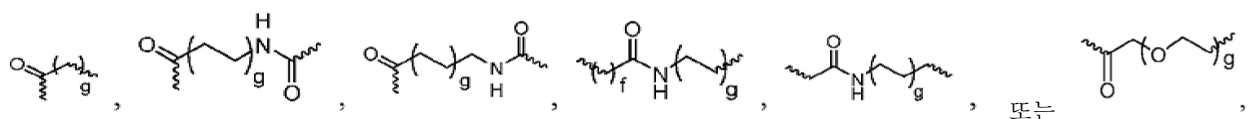
[0155]

또는



, 이때 g는 1, 2, 3, 4 또는 5이고; h는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다.

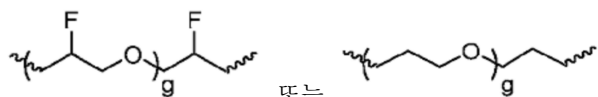
[0156] 특정 구현예에서, L_2 는 다음의 화학식을 가지며:



[0157]

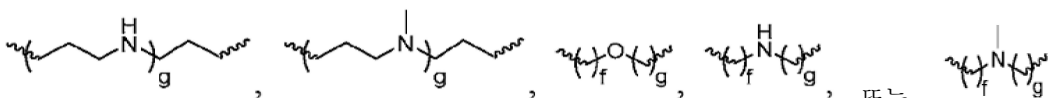
이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0158] 특정 구현예에서, L₂는 다음의 화학식을 가지며:



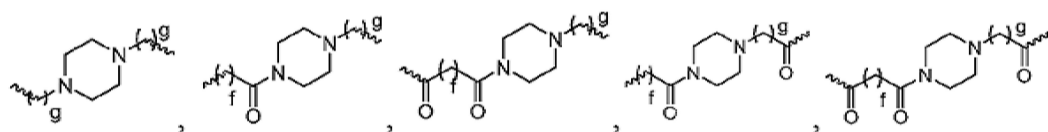
[0159] 또는, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0160] 특정 구현예에서, L₂는 다음의 화학식을 가지며:

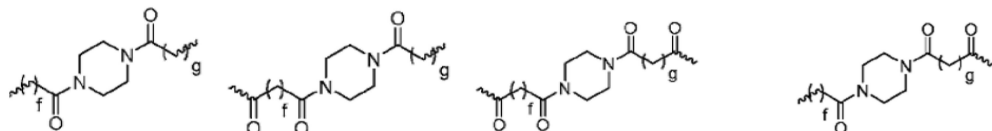


[0161] 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0162] 특정 구현예에서, L₂는 다음의 화학식을 가지며:



[0163] 또는, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

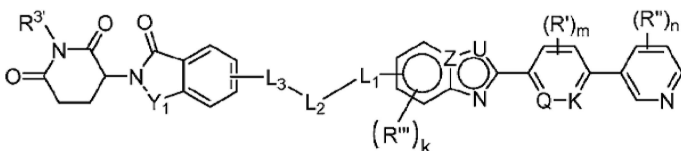


[0164] 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0165] 특정 구현예에서, L₂는 다음의 화학식을 가지며: $\text{---}g \equiv \text{---}g$, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

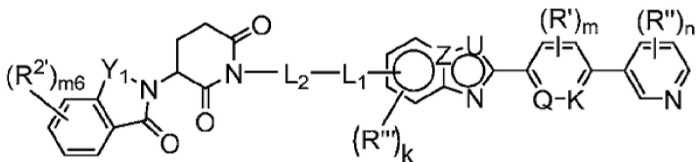
[0166] 특정 구현예에서, 본 개시의 화합물은 다음의 구조 중 어느 하나를 갖는다:

[0167] [화학식 I-1]



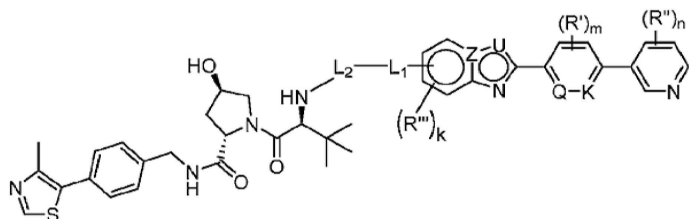
[0168]

[0169] [화학식 II-1]



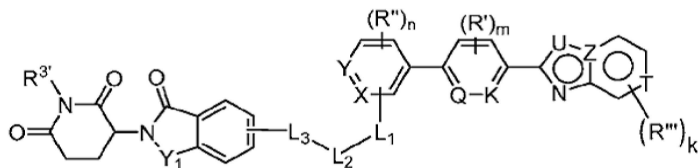
[0170]

[0171] [화학식 III-1]



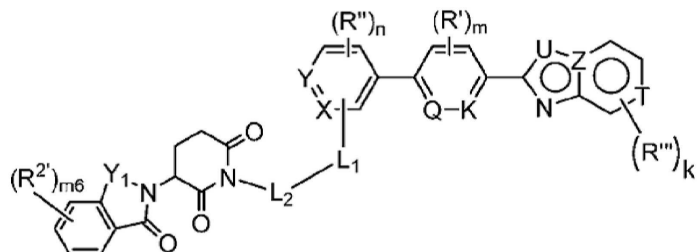
[0172]

[0173] [화학식 IV-1]



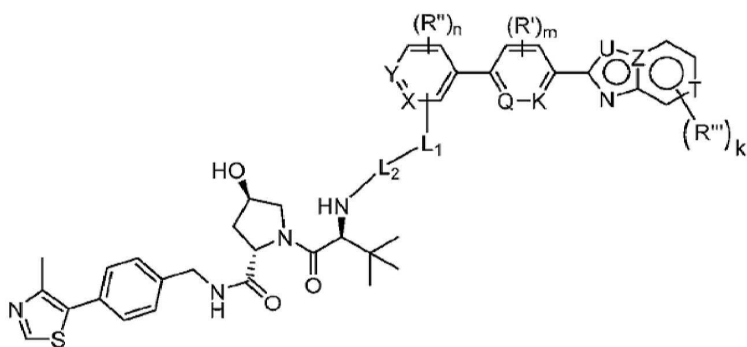
[0174]

[0175] [화학식 V-1]



[0176]

[0177] [화학식 VI-1]



[0178]

[0179] 상기 **화학식 I-1**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 V 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0180] 상기 **화학식 II-1**에서, R^{2'}은 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m₆은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0181]

상기 **화학식 III-1**에서, L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0182]

상기 **화학식 IV-1**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합(bond), -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z 및 T 중 오직 하나만 헤테로원자이고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR⁶이고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0183]

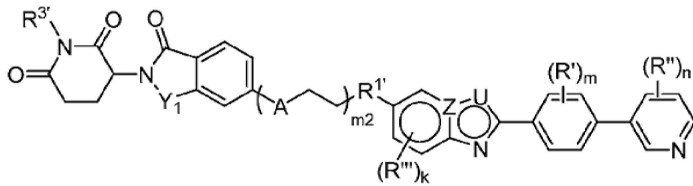
상기 **화학식 V-1**에서, R^{2'}은 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m₆은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z 및 T 중 하나만 헤테로원자이고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로(halo), OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X는

CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR⁶이고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0184] 상기 **화학식 VI-1**에서, L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₃는 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 채이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, 및 T 중 하나만 헤테로원자이고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; 이때 Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R'은 각각 H, 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR⁶이고; R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환된다.

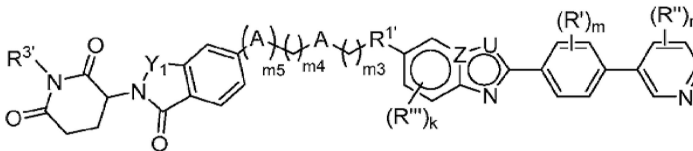
[0185] 특정 구현예에서, **화학식 I-1**의 화합물은 하기 **화학식 1, 5, 6, 8, 10 또는 13**의 화합물이다:

[0186] [화학식 1]



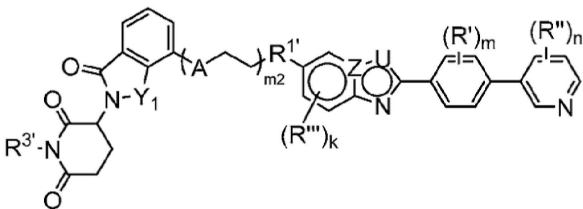
[0187]

[0188] [화학식 5]



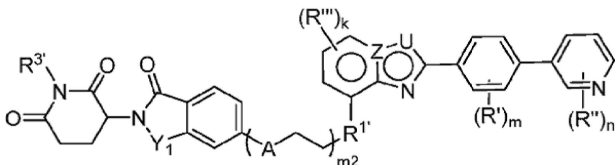
[0189]

[0190] [화학식 6]



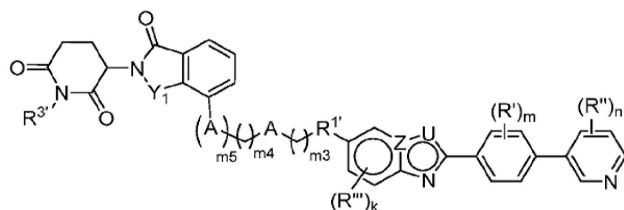
[0191]

[0192] [화학식 8]



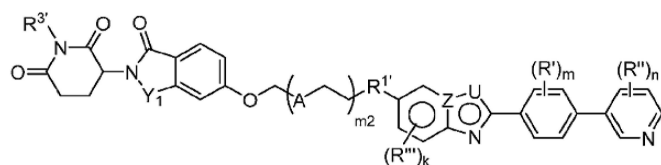
[0193]

[0194] [화학식 10]



[0195]

[0196] [화학식 13]



[0197]

[0198] 상기 화학식 1, 5, 6, 8, 10 및 13에서,

[0199] A는 각각 독립적으로 0, NH, , , 또는  이고;

[0200] m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0201] m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0202] m4는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0203] m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0204] R^{1'}은 0, NH, , , , 또는  이다.

[0205] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, CF₃, CCl₃, 메톡시 또는 에톡시이고, 더 바람직하게는 H, CF₃ 또는 메톡시이다.

[0206] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 0 또는 1이다.

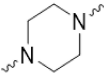
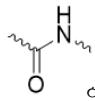
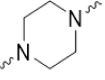
[0207] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, Cl, NH₂, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 더 바람직하게는 H, F, 디메틸아미노 또는 사이클로프로필이다.

[0208] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0209] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, OH, F 또는 Cl이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0210] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0211] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 0, NH, , 또는  이다. 본 개시의 일 구현에는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 0, NH, , , , 또는  이다.

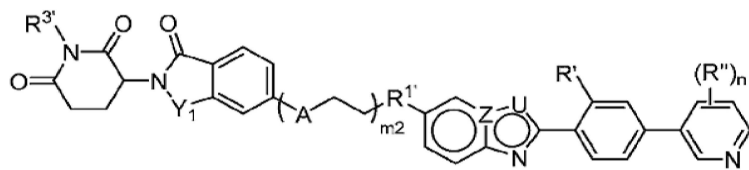
[0212] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O 또는  이다.

[0213] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 m2은 2, 3, 4 또는 6이 고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

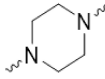
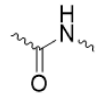
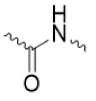
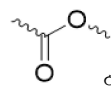
[0214] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1**의 화합물이고, 이때 R^{3'}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0215] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**로 나타낸 구조를 갖는 **화학식 1**의 화합물이다:

[화학식 1-1]

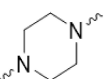


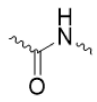
[0217]

[0218] 상기 **화학식 1-1**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; A는 O, NH,  또는  이고; m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고; U는 O, S 또는 CH이고; Z는 C 또는 N이고; 이때 U 및 Z는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, F, Cl, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 사이클로프로필아미노이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0219] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 m2은 2, 3, 4 또는 6 이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

[0220] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 메틸이다.

[0221] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 A는 O 또는  이다.

[0222] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH 또는  이다. 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이다.

[0223] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0224] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 S 또는 O이다.

[0225] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 R''은 H, F, Cl, OH, NH₂, 메톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이 클로프로필아미노이고, 바람직하게는 H, F, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0226] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 1-1**의 화합물이고, 이때 R'은 H, C₁₋₃ 플루오 로알킬, 메톡시 또는 에톡시이고,

바람직하게는 R'은 H, 메톡시 또는 CF₃이다.

[0227] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0228] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 A는 0, NH 또는  이고, 바람직하게는 0이다. 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 A는 각각 독립적으로 0, NH,  , 또는  이다.

[0229] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 m₄는 0, 1, 2, 또는 3 이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.

[0230] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 m₅는 0, 1, 2, 또는 3 이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0231] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 m₃는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 3 또는 5이다.

[0232] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 0, NH 또는  이다.

[0233] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 R^{'''}은 H, OH, C₁₋₃ 알 킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0234] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0235] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 0 또는 S이다.

[0236] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이 다.

[0237] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

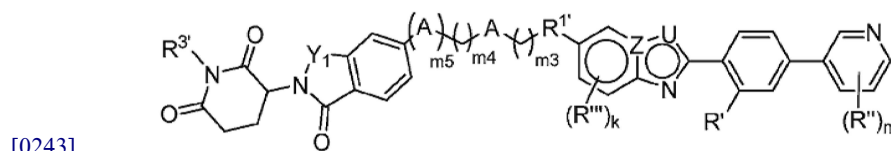
[0238] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이 고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0239] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 R^{''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이다.

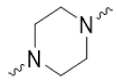
[0240] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0241] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 5-1**로 나타낸 구조를 갖는 **화학식 5**의 화합물이다:

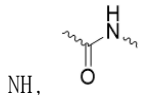
[0242] [화학식 5-1]



[0244] 상기 **화학식 5-1**에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; A는 0, NH,  또는



이고; m5는 0 또는 1이고; m4는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m3는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; R^{1'}은 0,



NH, 또는 이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0245] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 A는 0이다.

[0246] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 m5는 0 또는 1이다.

[0247] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 m4는 0 또는 3이다.

[0248] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 m3는 3 또는 5이다.



[0249] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH, 또는 이다.

[0250] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이다.

[0251] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0252] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 메틸, CF₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0253] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 5-1**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이다.

[0254] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.



[0255] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH 또는 이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

[0256] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 m2은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.



[0257] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH 또는 이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

[0258] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 Z는 C 또는 N이고, U는 O, S 또는 CH이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; 바람직하게는 Z는 C이고 U는 S이다.

[0259] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0260] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알

꼭시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

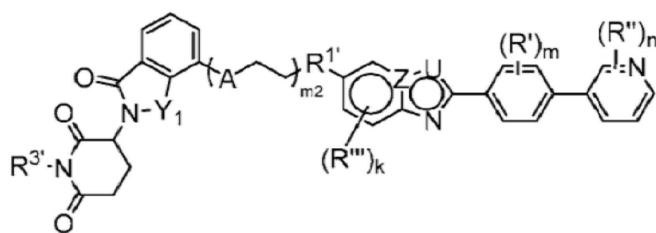
[0261] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0262] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 R'¹은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

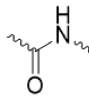
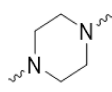
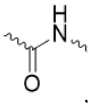
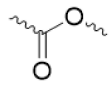
[0263] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6**의 화합물이고, 이때 n은 0 또는 1이다.

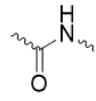
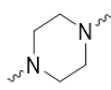
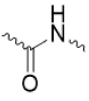
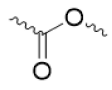
[0264] 본 개시의 일 구현에는 하기 **화학식 6-1**로 나타난 구조를 갖는 **화학식 6**의 화합물이다:

[0265] [화학식 6-1]



[0266]

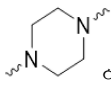
[0267] 상기 **화학식 6-1**에서, R'³은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는 이고; A는 O, NH,  또는 이고; m₂는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R'¹은 O, NH, , , , 또는 이고; R''¹은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R''¹은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0268] 상기 **화학식 6-1**의 일부 구현예에서, R'³은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는 이고; A는 O, NH,  또는 이고; m₂는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R'¹은 O, NH,  또는 이고; R''¹은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R''¹은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0269] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 R'³은 H 또는 메틸이다.

- [0270] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 A는 O 또는 NH이다.
- [0271] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 m₂는 2 또는 6이다.
- [0272] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O 또는 NH이다.
- [0273] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 R'은 H 또는 CF₃이다.
- [0274] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0275] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, 메톡시, 메틸, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, CF₃, F, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로 프로필아미노이고, 가장 바람직하게는 H, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0276] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 n은 0 또는 1이다.
- [0277] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 6-1**의 화합물이고, 이때 R'''은 N 원자에 인접한 위치에서 치환된다.
- [0278] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0279] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바람직하게는 CH₂이다.

[0280] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0281] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 m₂은 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 2이다.

[0282] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0283] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0284] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 k는 0 또는 1이다.

[0285] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; 바람직하게는 Z는 N이고 U는 CH이고; 바람직하게는 Z는 C이고 U는 S이다.

[0286] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

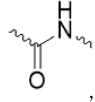
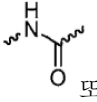
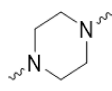
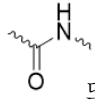
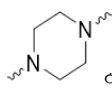
[0287] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1 또는 2이다.

[0288] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0289] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 8**의 화합물이고, 이때 n 은 0, 1 또는 2이다.

[0290] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

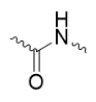
[0291] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 Y_1 은 CH_2 또는  이고, 바람직하게는 CH_2 이다.

[0292] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 A는 각각 독립적으로 O, NH, ,  또는  이다. 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.

[0293] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 m_5 는 0 또는 1이다.

[0294] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 m_4 는 0 또는 1이다.

[0295] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 m_3 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 바람직하게는 4이다.

[0296] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0297] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 $R^{1''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0298] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 k 는 0 또는 1이다.

[0299] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 S 또는 O이다.

[0300] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0301] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.

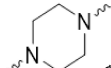
[0302] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 m 은 0 또는 1이다.

[0303] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 CF_3 이다.

[0304] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 10**의 화합물이고, 이때 n 은 0 또는 1이다.

[0305] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0306] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 Y_1 은 CH_2 또는  이고, 바람직하게는 CH_2 이다.

[0307] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.

[0308] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 m2는 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1이다.

[0309] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0310] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 R^{1''}는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0311] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0312] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 S 또는 O이다.

[0313] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0314] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로겐, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

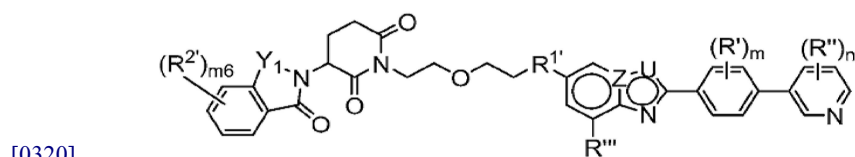
[0315] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0316] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 가장 바람직하게는 디메틸아미노이다.

[0317] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 13**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0318] **화학식 II-1**의 화합물의 일 구현예는 하기 **화학식 3**의 화합물이다:

[0319] [화학식 3]



[0321] 상기 **화학식 3**에서, R^{1'}은 O, NH,  또는  이다.

[0322] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고, 바람직하게는 H, OH 또는 NH₂이다.

[0323] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 m6은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0324] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O 또는 NH이다.

[0325] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로겐, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알

꼭시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0326] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4 이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0327] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 R'¹은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0328] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 2 또는 3이 고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0329] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이다.

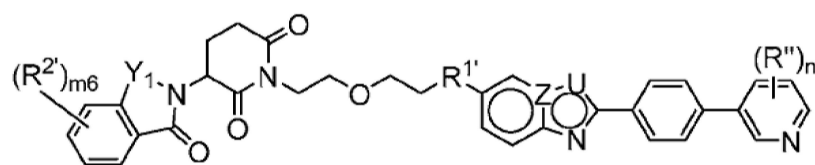
[0330] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0331] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3**의 화합물이고, 이때 R''¹은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0332] 본 개시의 일 구현에는 하기 **화학식 3-1**로 나타낸 구조를 갖는 **화학식 3**의 화합물이다:

[0333] [화학식 3-1]

[0334]



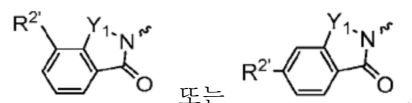
[0335] 상기 화학식 3-1에서, R'²'은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고; m6는 0, 1, 2 또는 3

이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; R'¹은 O, NH,  또는  이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'¹은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0336] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, 이때 R'²'은 H, NH₂ 또는 OH이다.

[0337] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, 이때 m6은 0 또는 1이다.

[0338] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, m6이 1일 때, R'²'은 페닐 내의 다음의 위치에서 치환된다:



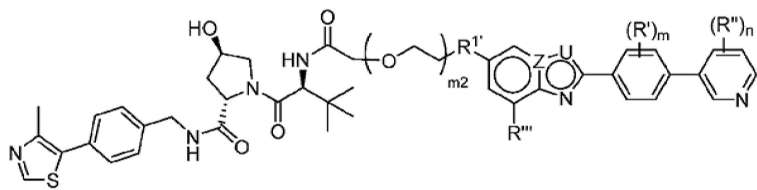
[0339] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, 이때 R'¹은 O 또는 NH이다.

[0340] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, 이때 R'¹은 F, 디메틸아미노, 메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0341] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 3-1**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이다.

[0342] **화학식 III-1**의 화합물의 일 구현에는 하기 **화학식 15**의 화합물이다:

[0343] [화학식 15]



[0344]

[0345] 상기 화학식 15에서, m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; $R^{1'}$ 은 0, NH,  또는  이다.

[0346] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 더 바람직하게는 2 또는 5이다.

[0347] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 0, NH,  또는  이고, 바람직하게는 0 또는 NH이다.

[0348] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 $R^{1''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0349] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 0 또는 S이다.

[0350] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이다.

[0351] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C_{1-3} 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H, CF_3 또는 F이다.

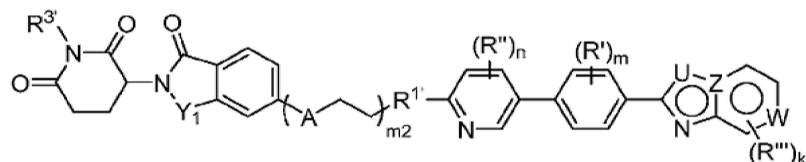
[0352] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0353] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F, 메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 가장 바람직하게는 H 또는 디메틸아미노이다.

[0354] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 15**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

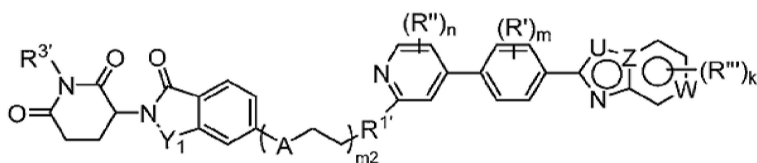
[0355] **화학식 IV-1**의 화합물의 일 구현에는 다음의 **화학식 2**, **7**, **9**, **11**, **12** 또는 **14**의 화합물이다:

[0356] [화학식 2]



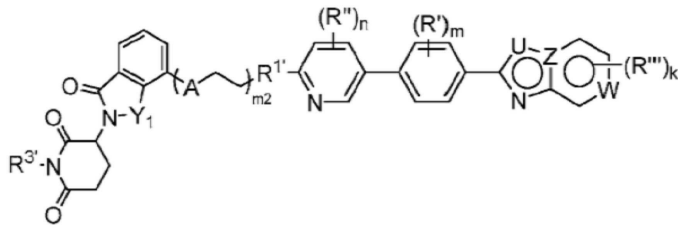
[0357]

[0358] [화학식 7]



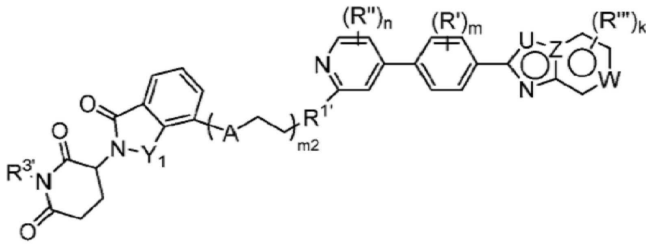
[0359]

[0360] [화학식 9]



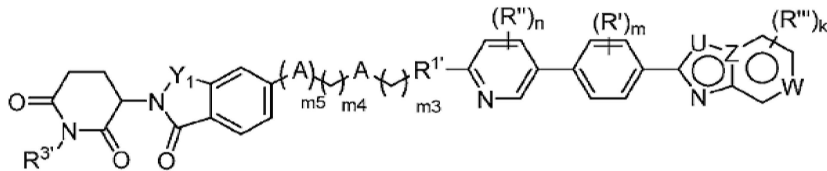
[0361]

[0362] [화학식 11]



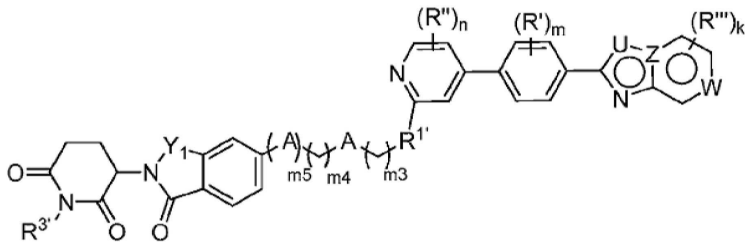
[0363]

[0364] [화학식 12]



[0365]

[0366] [화학식 14]



[0367]

[0368] 상기 화학식 2, 7, 9, 11, 12 및 14에서,

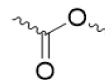
[0369] A는 각각 독립적으로 0, NH, , 또는  이고;

[0370] m2는 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

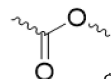
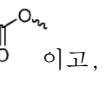
[0371] m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0372] m4는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0373] m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0374] R^{1'}은 0, NH, , 또는  이다.

[0375] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

- [0376] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 Y_1 은 CH_2 또는 이다.
- [0377] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.
- [0378] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.
- [0379] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 NH이다.
- [0380] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0381] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0382] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.
- [0383] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.
- [0384] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.
- [0385] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.
- [0386] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.
- [0387] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0388] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 2**의 화합물이고, 이때 k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0389] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.
- [0390] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 Y_1 은 CH_2 또는 이다.
- [0391] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.
- [0392] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.
- [0393] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 NH이다.

[0394] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0395] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0396] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0397] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0398] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.

[0399] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

[0400] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.

[0401] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0402] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 7**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0403] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0404] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 Y₁은 CH₂ 또는 이다.

[0405] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.

[0406] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 m₂는 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.

[0407] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 NH이다.

[0408] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0409] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0410] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0411] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0412] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.

[0413] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

- [0414] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.
- [0415] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0416] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 9**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0417] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.
- [0418] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 Y₁은 CH₂ 또는  이다.
- [0419] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.
- [0420] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 m₂는 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.
- [0421] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.
- [0422] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0423] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0424] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.
- [0425] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.
- [0426] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.
- [0427] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.
- [0428] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.
- [0429] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0430] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 11**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0431] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.
- [0432] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바람직하게는 CH₂이다.

[0433] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이다.

본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O 이다.

[0434] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 m3은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3 이다.

[0435] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 m4은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.

[0436] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 m5은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0437] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH 이다.

[0438] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 R^{1''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0439] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0440] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0441] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0442] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.

[0443] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

[0444] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.

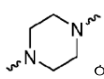
[0445] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 R^{1'''}은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0446] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 12**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0447] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0448] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바람직하게는 CH₂이다.

[0449] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이다.

본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 0이다.

[0450] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 m3은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2, 3 또는 4이다.

[0451] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 m4은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.

[0452] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 m5은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0453] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.

[0454] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 R^{1''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0455] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0456] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 R¹은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0457] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0458] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.

[0459] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

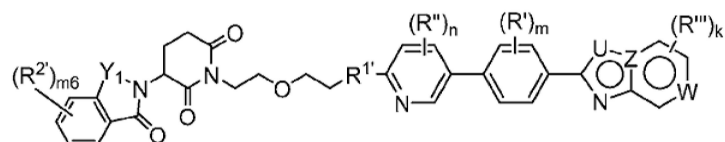
[0460] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, W는 N이고, U는 CH이다.

[0461] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 R^{1'''}은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0462] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 14**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0463] **화학식 V-1**의 화합물의 일 구현예는 다음의 **화학식 4**의 화합물이다:

[0464] [화학식 4]



[0465]

[0466] 상기 화학식 4에서, R^{1'}은 O, NH,  또는  이다.

[0467] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는

NH₂이고, 바람직하게는 H, OH 또는 NH₂이다.

[0468] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 m6은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0469] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 0, NH,  또는  이고, 바람직하게는 0 또는 NH이다.

[0470] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0471] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0472] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0473] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0474] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 0 또는 S이고, W는 CH이다.

[0475] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

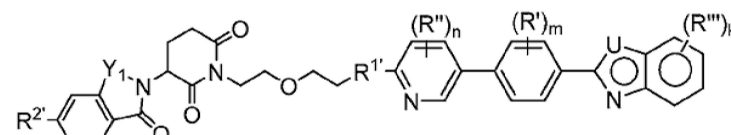
[0476] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 CH이고, W는 N이다.

[0477] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0478] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0479] 본 개시의 일 구현에는 하기 **화학식 4-1**로 나타낸 구조를 갖는 **화학식 4**의 화합물이다:

[0480] [화학식 4-1]

[0481] 

[0482] 상기 **화학식 4-1**에서, R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고; Y₁은 CH₂ 또는 

고; R^{1'}은 0, NH,  또는  이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1, 또는 2이고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; m은 0, 1 또는 2이고; U는 0 또는 S이고; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고; k는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0483] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4-1**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 NH이다.

[0484] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4-1**의 화합물이고, 이때 R''은 H이다.

[0485] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4-1**의 화합물이고, 이때 R'은 H이다.

[0486] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4-1**의 화합물이고, 이때 R^{2'}은 OH이다.

[0487] 본 개시의 일 구현에는 **화학식 4-1**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕

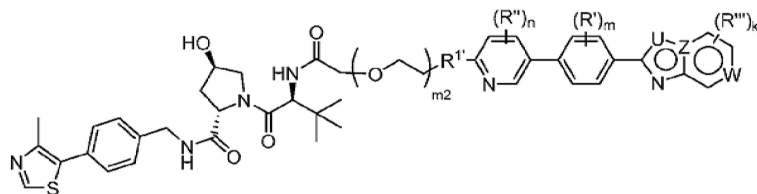
시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0488] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 4**의 화합물이고, 이때 k 는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0489] 본 개시의 일 구현에는 화학식 4의 화합물이고, 이때 U는 S이다.

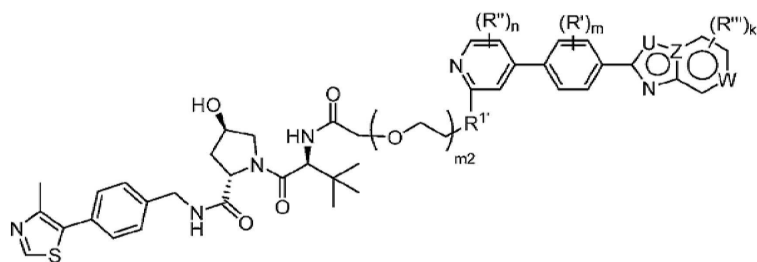
[0490] 화학식 VI-1의 화합물의 일 구현예는 다음의 화학식 16 또는 17의 화합물이다:

[0491] [화학식 16]



[0492]

[0493] [화학식 17]



[0494]

[0495] 상기 화학식 16 및 17에서, m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R^{1'}은  또는  이다.

[0496] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 m2은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 5이다.

[0497] 본 개시의 일 구현에는 화학식 16의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0498] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 16**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0499] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0500] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 16**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0501] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0502] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, W는 CH이다.

[0503] 본 개시의 일 구현에는 화학식 16의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

[0504] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 CH이고, W는 N이다.

[0505] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0506] 본 개시의 일 구현예는 화학식 16의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는

2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0507] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 m2는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 5이다.

[0508] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 R^{1'}은 0, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0509] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0510] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0511] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0512] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0513] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 0 또는 S이고, W는 CH이다.

[0514] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 Z는 N이고, U는 CH이고, W는 CH이다.

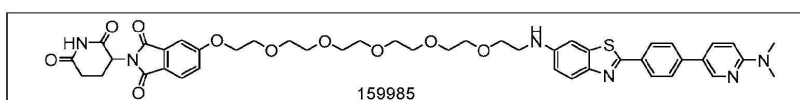
[0515] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 Z는 C이고, U는 CH이고, W는 N이다.

[0516] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

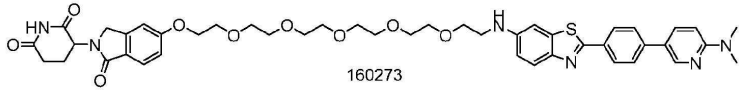
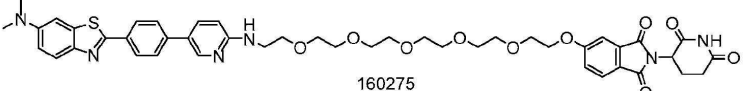
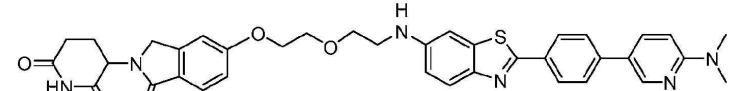
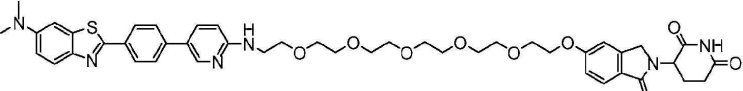
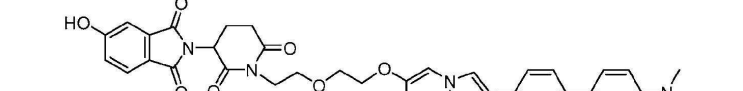
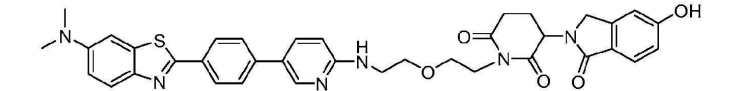
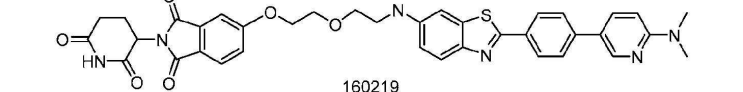
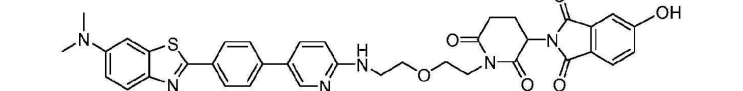
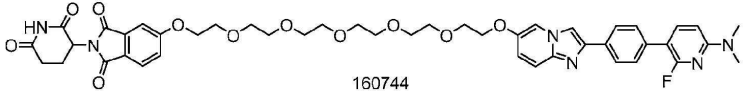
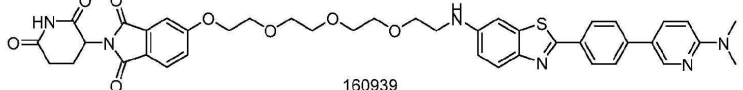
[0517] 본 개시의 일 구현예는 **화학식 17**의 화합물이고, 이때 k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0518] 본 개시의 일부 구현예들은 표 2에 도시된 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 비-거울상이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이다.

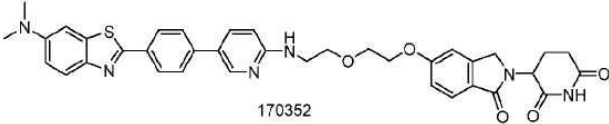
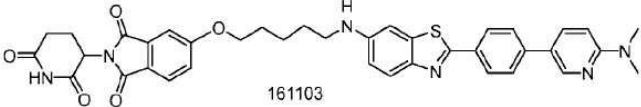
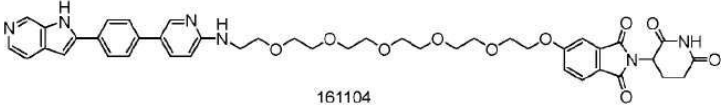
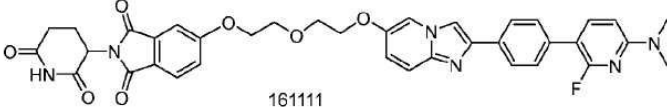
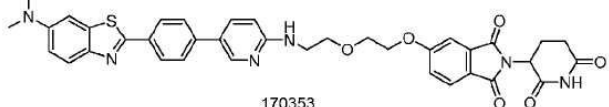
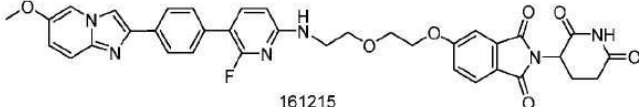
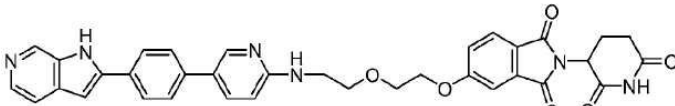
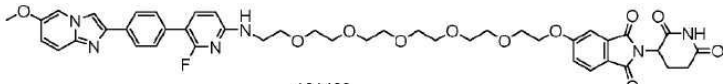
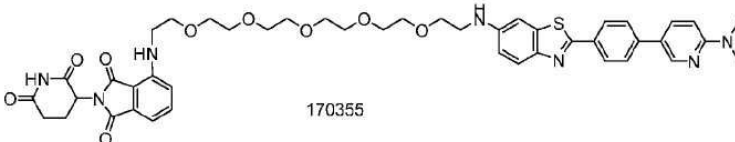
표 2



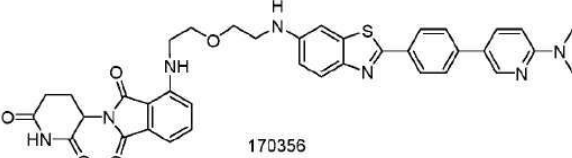
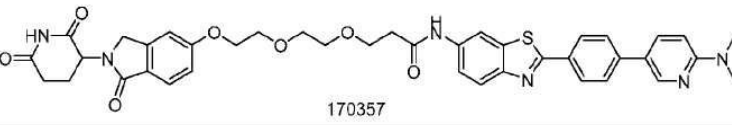
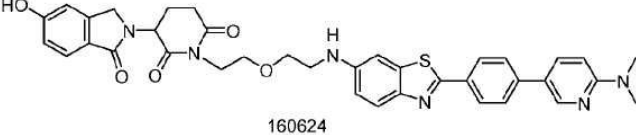
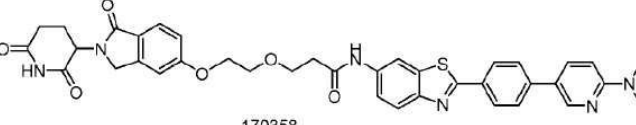
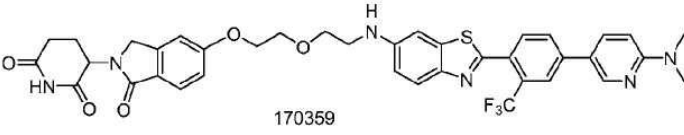
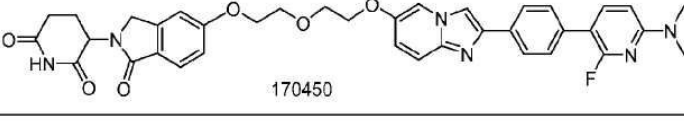
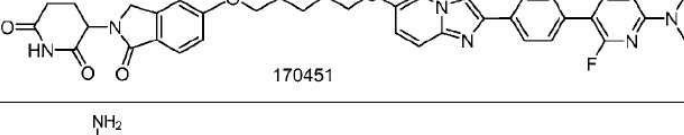
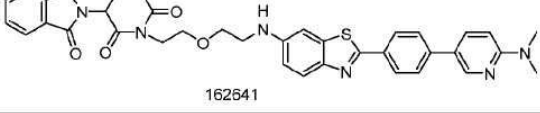
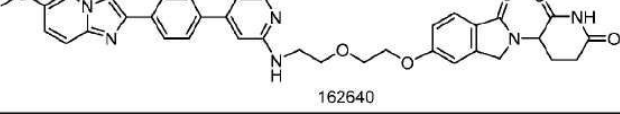
[0519]

	160273
	160275
	160313
	160383
	170350
	161177
	160219
	170351
	160744
	160939

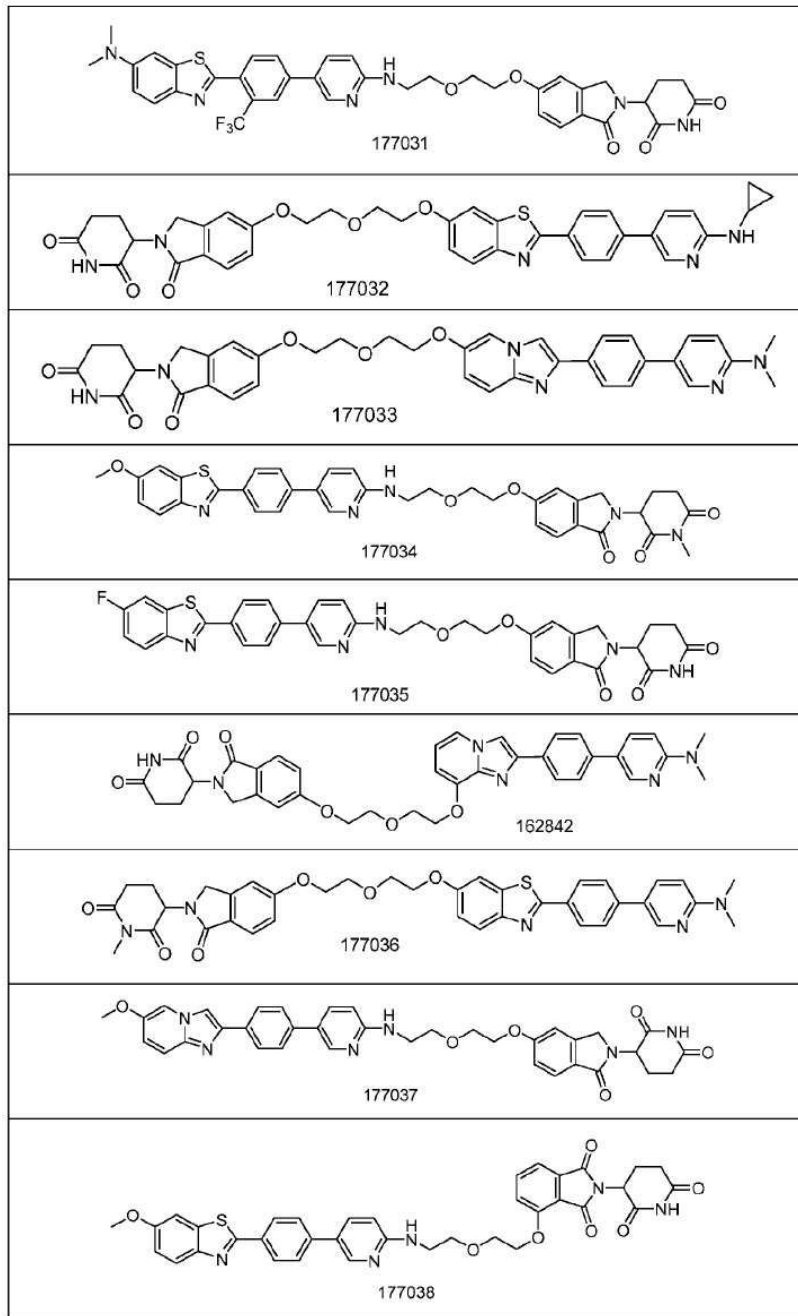
[0520]

	170352
	161103
	161104
	161111
	170353
	161215
	170354
	161409
	170355

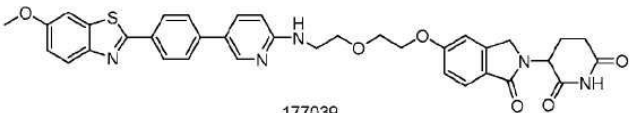
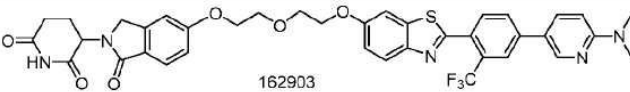
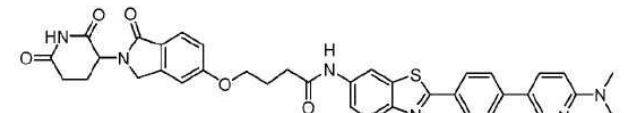
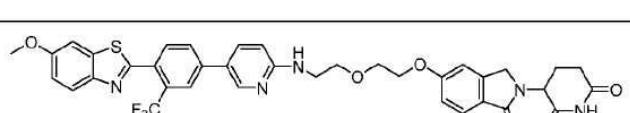
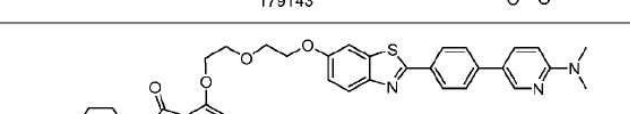
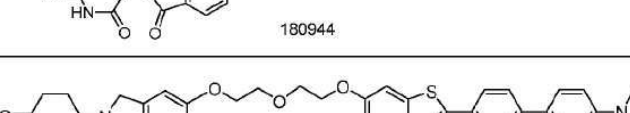
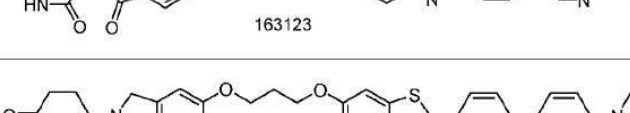
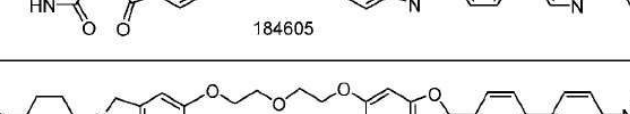
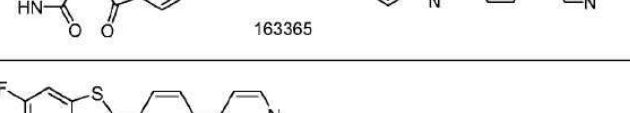
[0521]

	170356
	170357
	160624
	170358
	170359
	170450
	170451
	162641
	162640

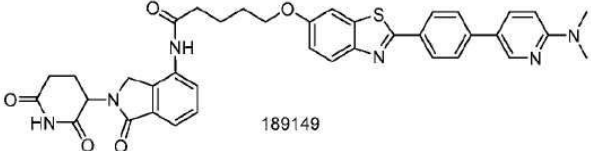
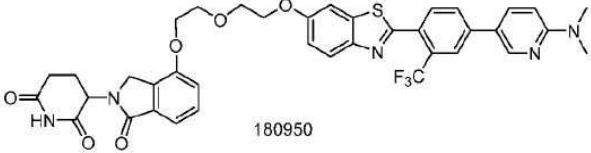
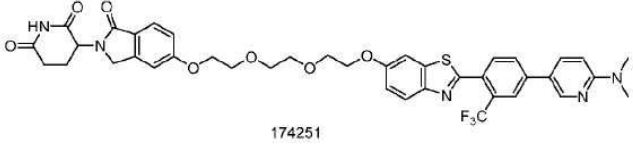
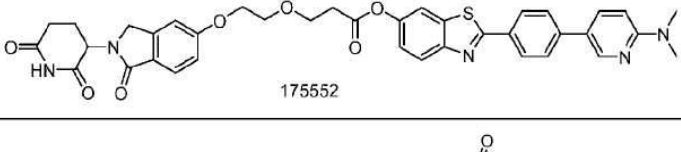
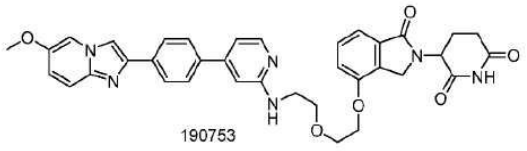
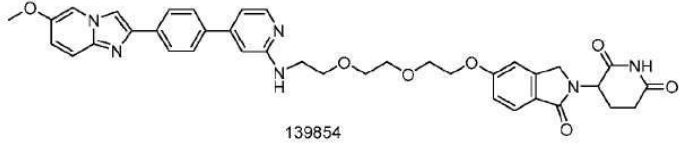
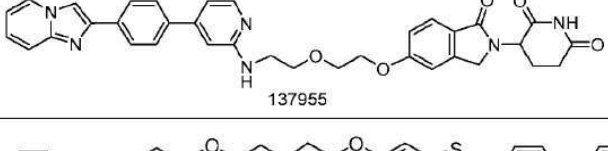
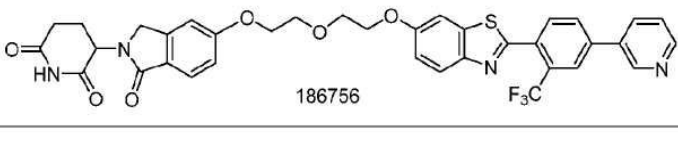
[0522]



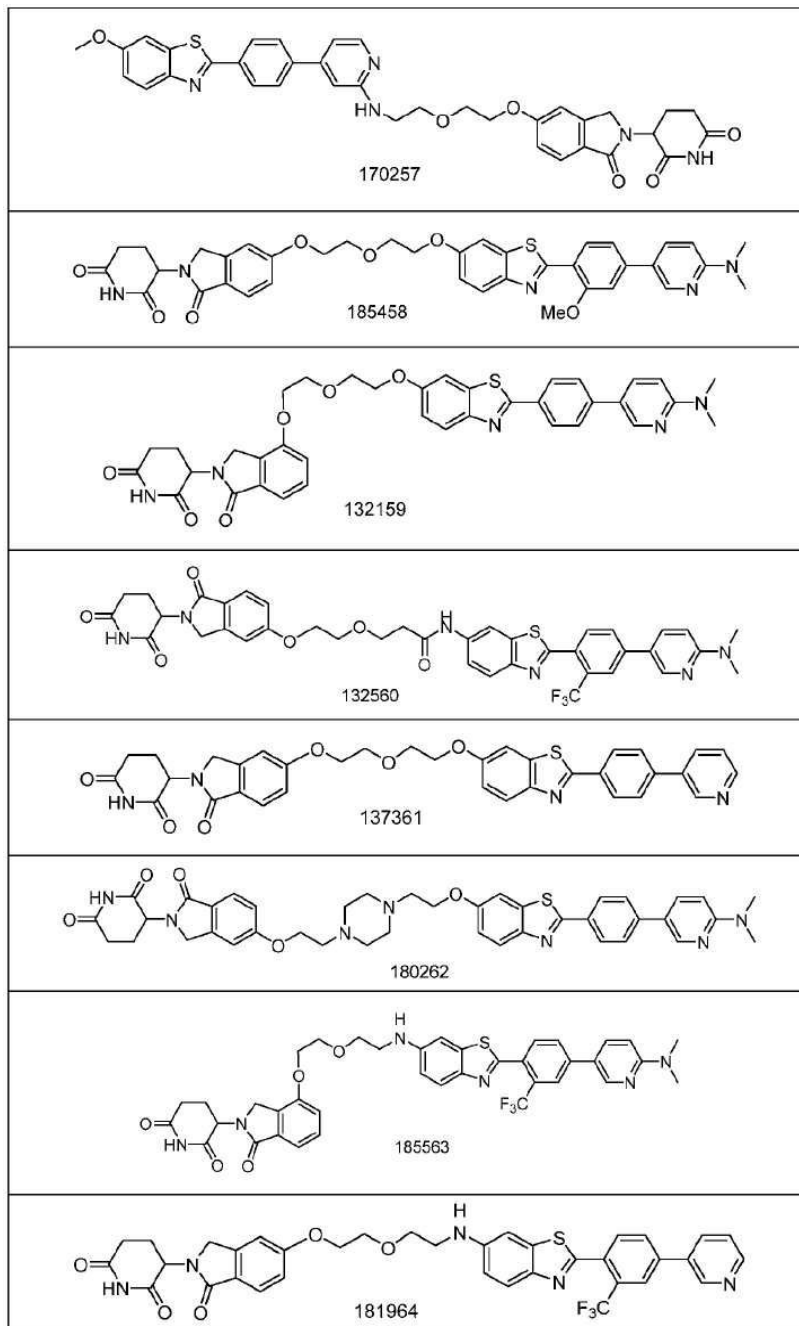
[0523]


177039

162903

170742

179143

180944

163123

184605

163365

180948

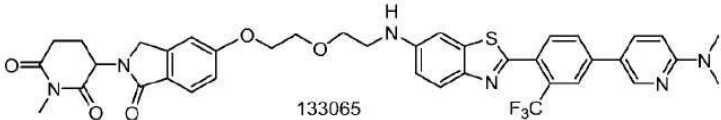
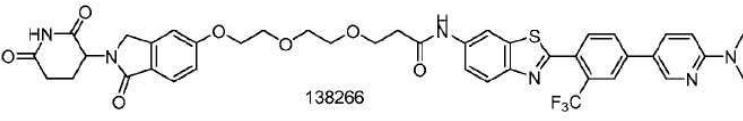
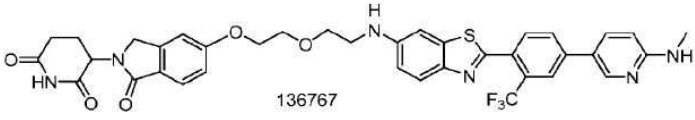
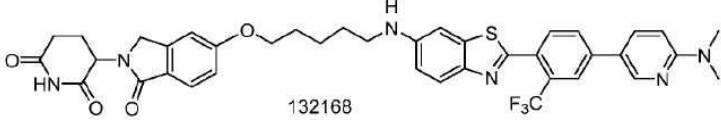
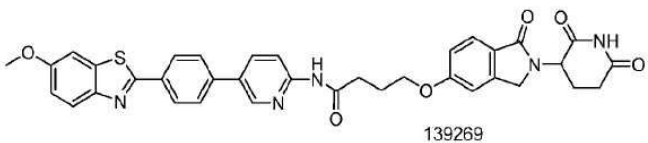
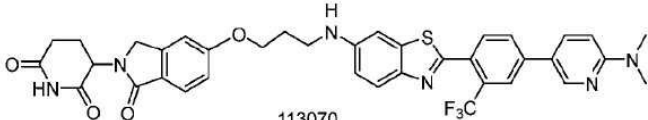
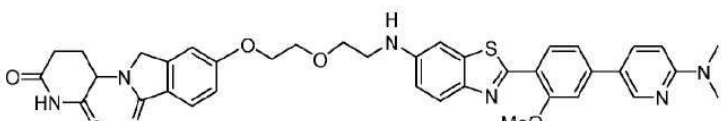
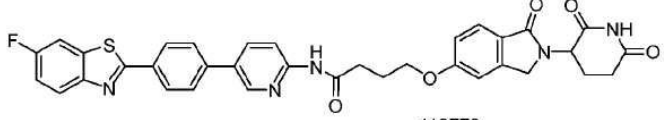
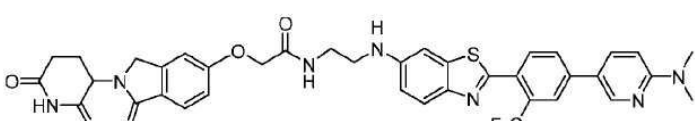
[0524]

	189149
	180950
	174251
	175552
	190753
	139854
	137955
	186756

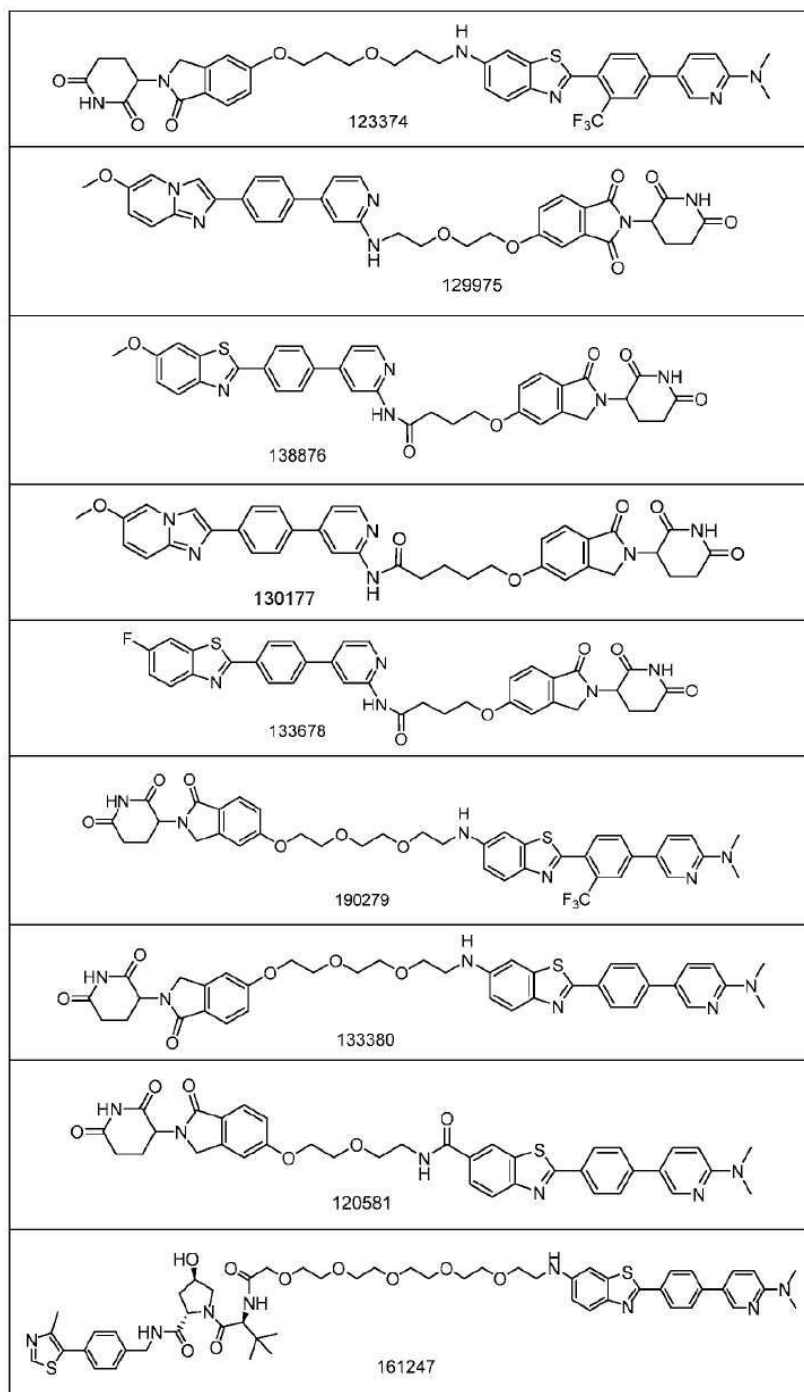
[0525]



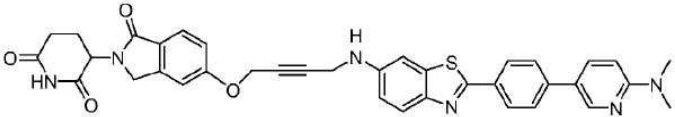
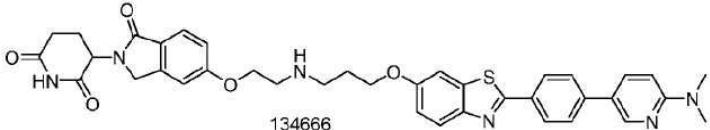
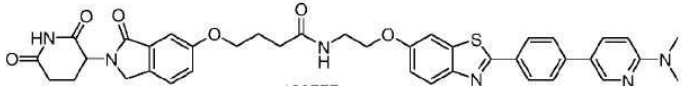
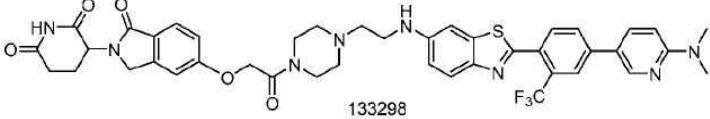
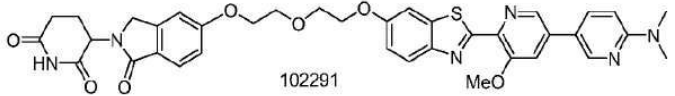
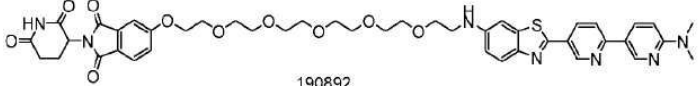
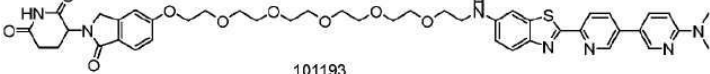
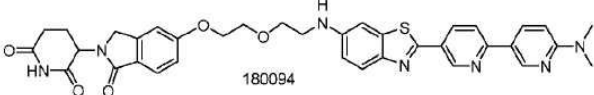
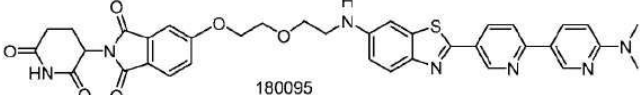
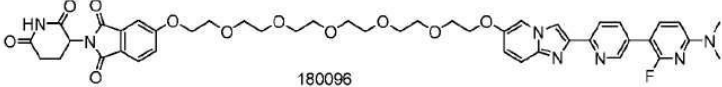
[0526]

	133065
	138266
	136767
	132168
	139269
	113070
	129071
	112772
	127973

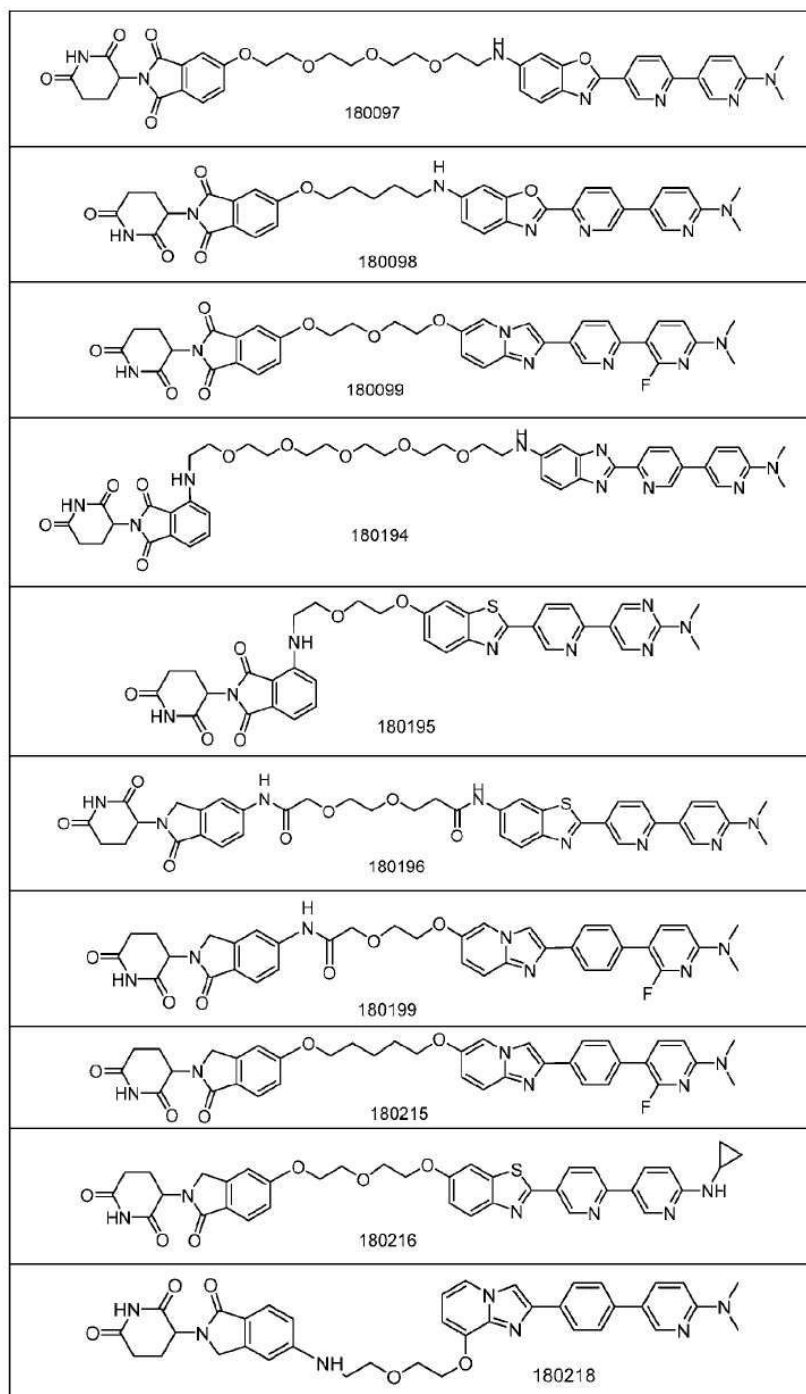
[0527]



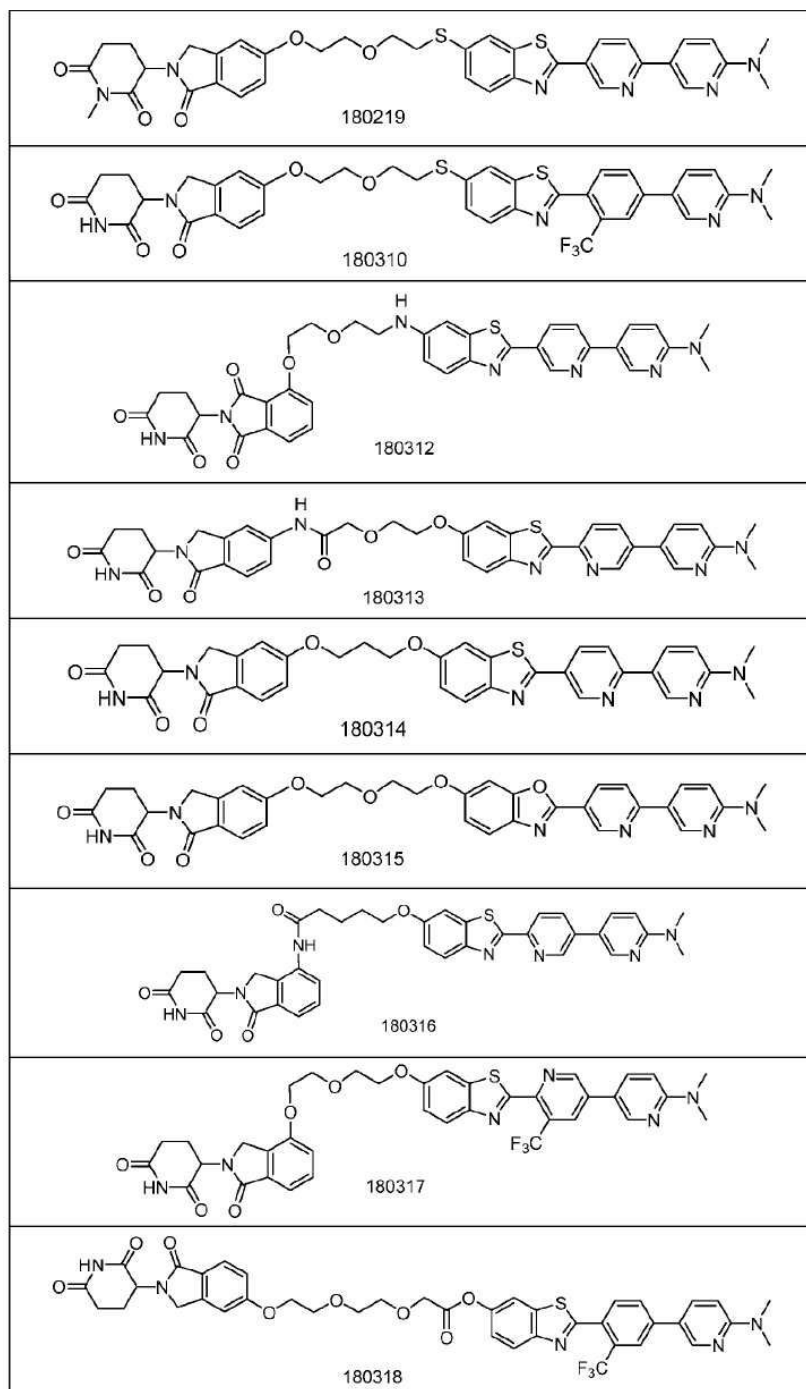
[0528]


134555

134666

132777

133298

102291

190892

101193

180094

180095

180096

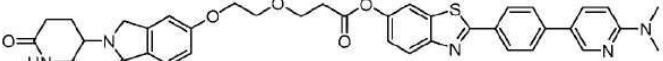
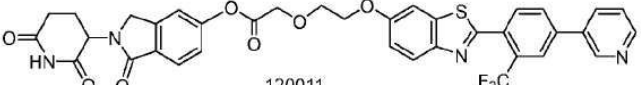
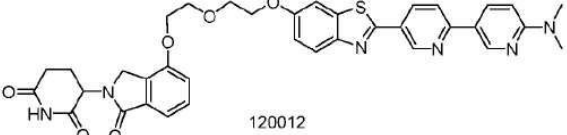
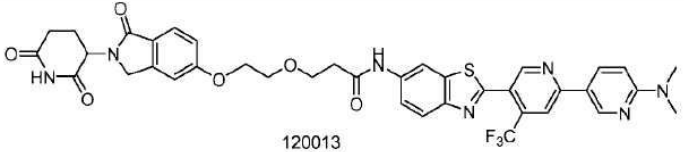
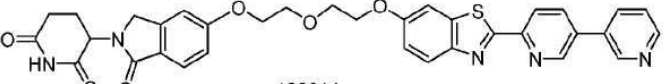
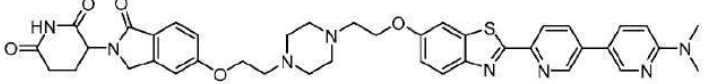
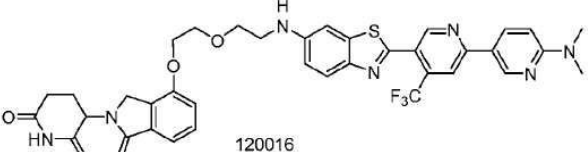
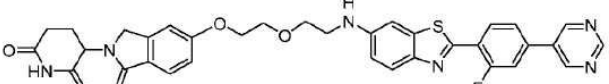
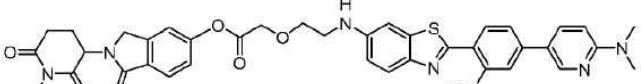
[0530]



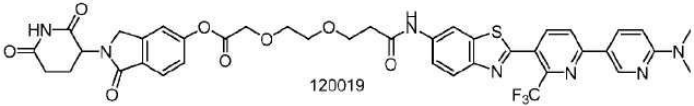
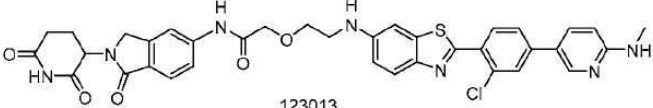
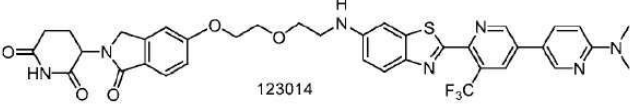
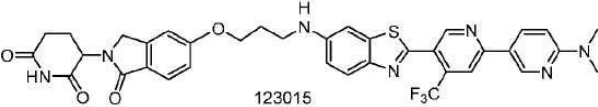
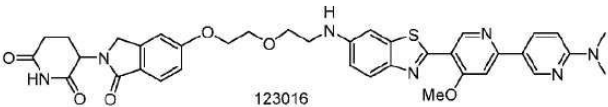
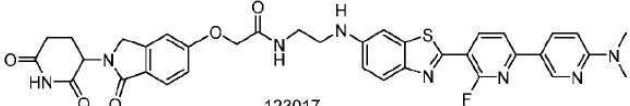
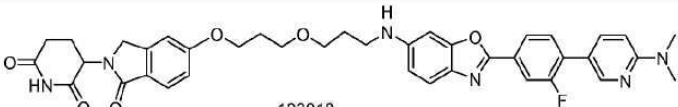
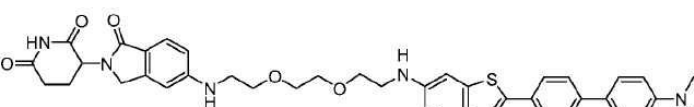
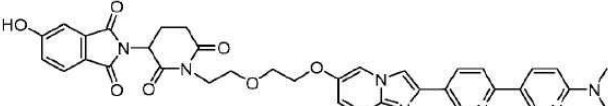
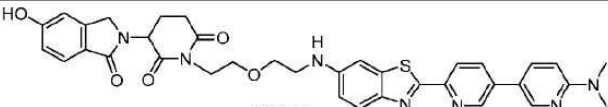
[0531]



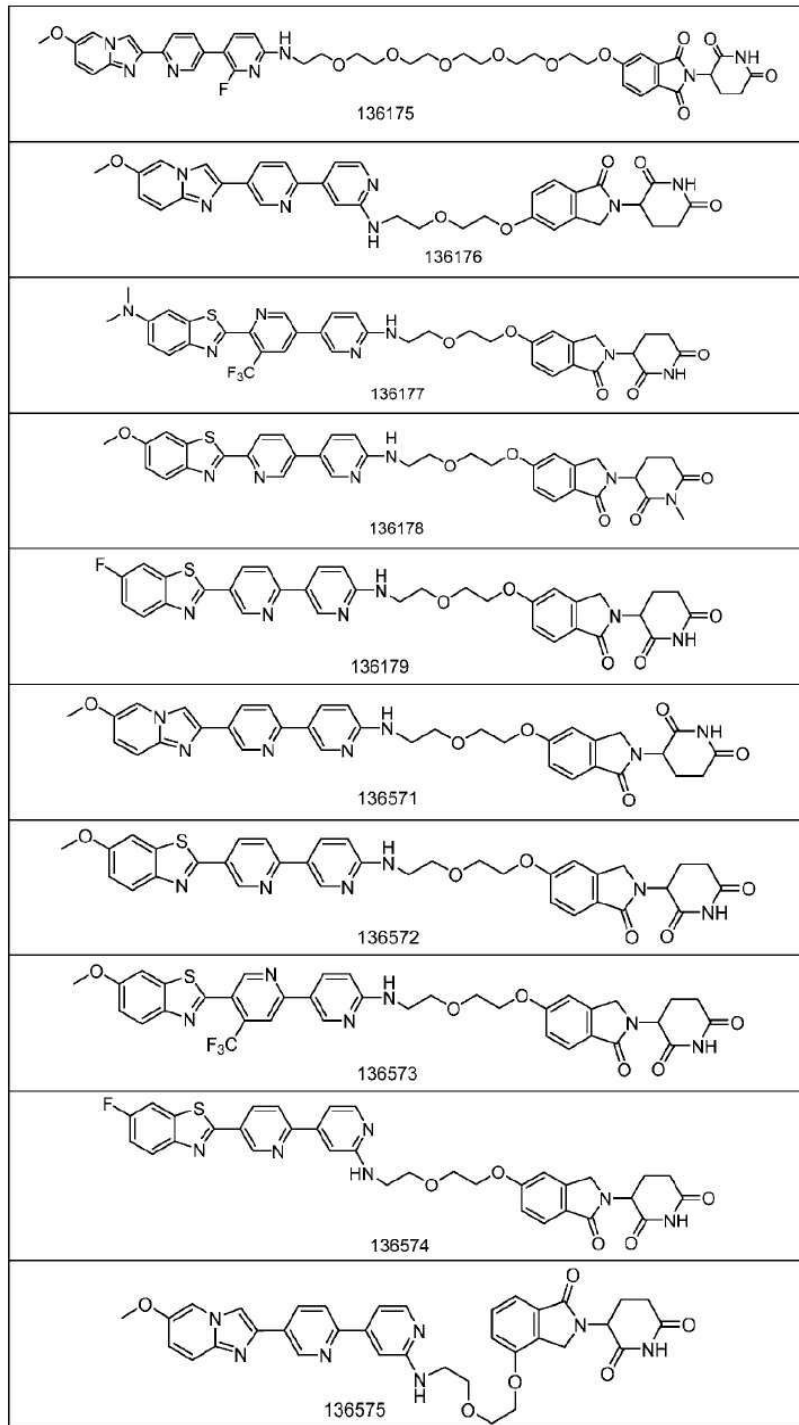
[0532]

	120010
	120011
	120012
	120013
	120014
	120015
	120016
	120017
	120018

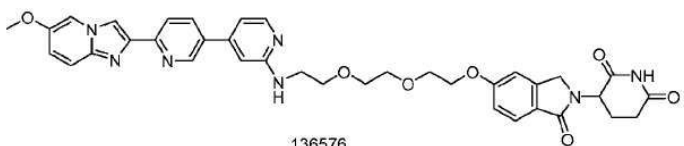
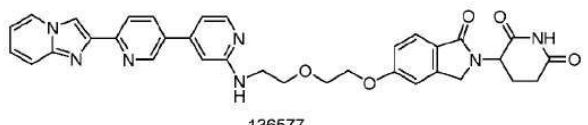
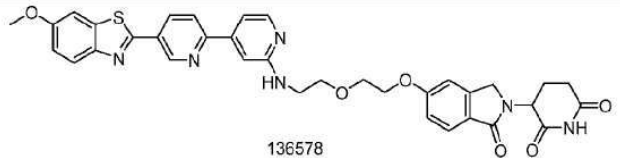
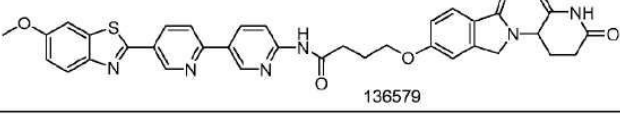
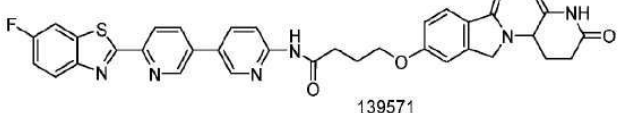
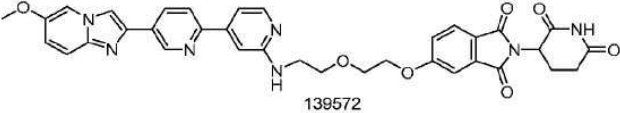
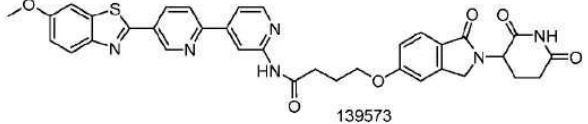
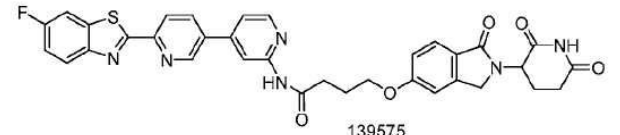
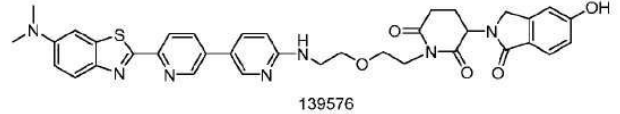
[0533]

	120019
	123013
	123014
	123015
	123016
	123017
	123018
	123019
	123413
	123414

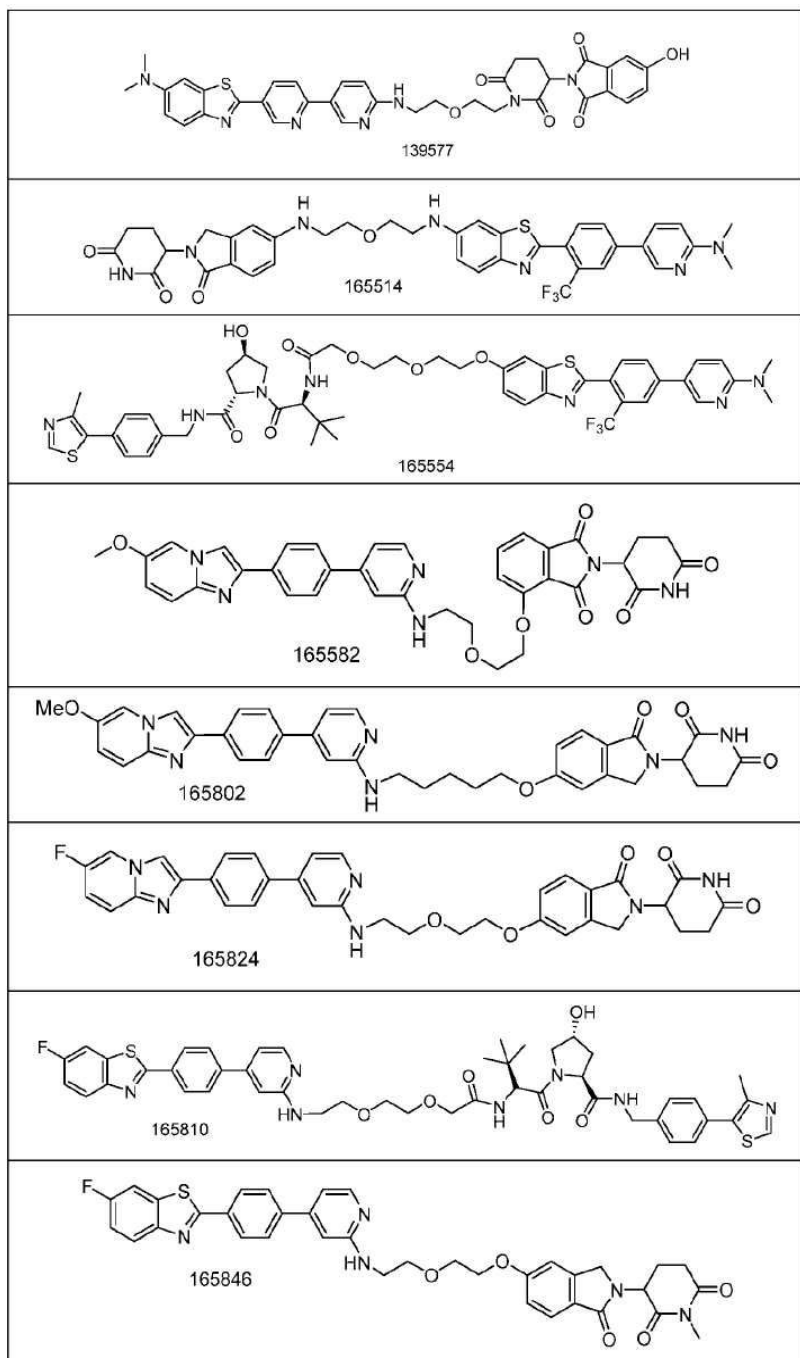
[0534]



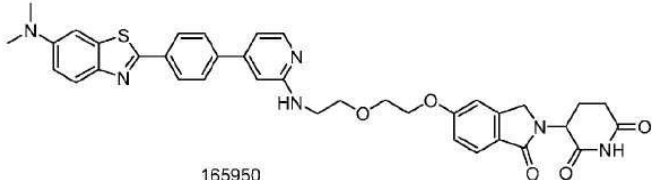
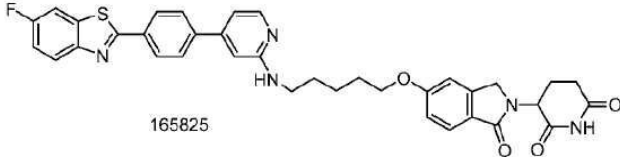
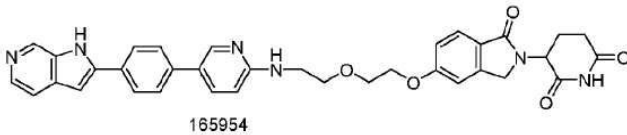
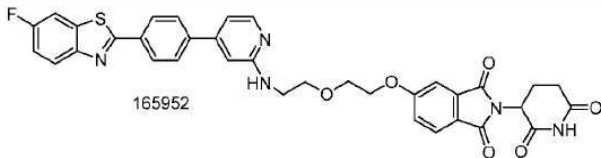
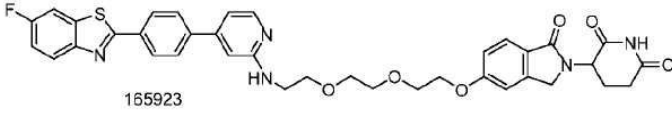
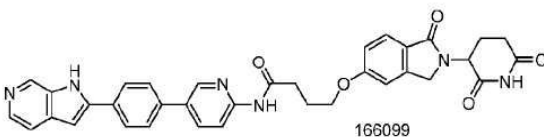
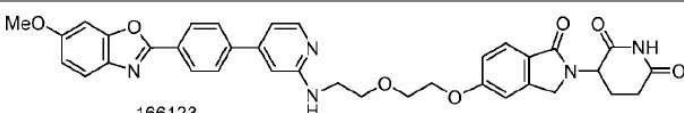
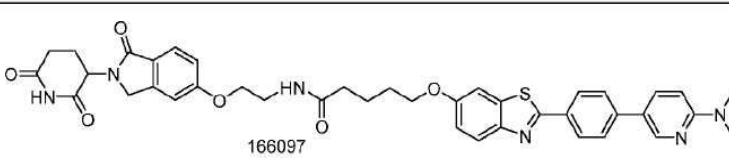
[0536]

 136576
 136577
 136578
 136579
 139571
 139572
 139573
 139575
 139576

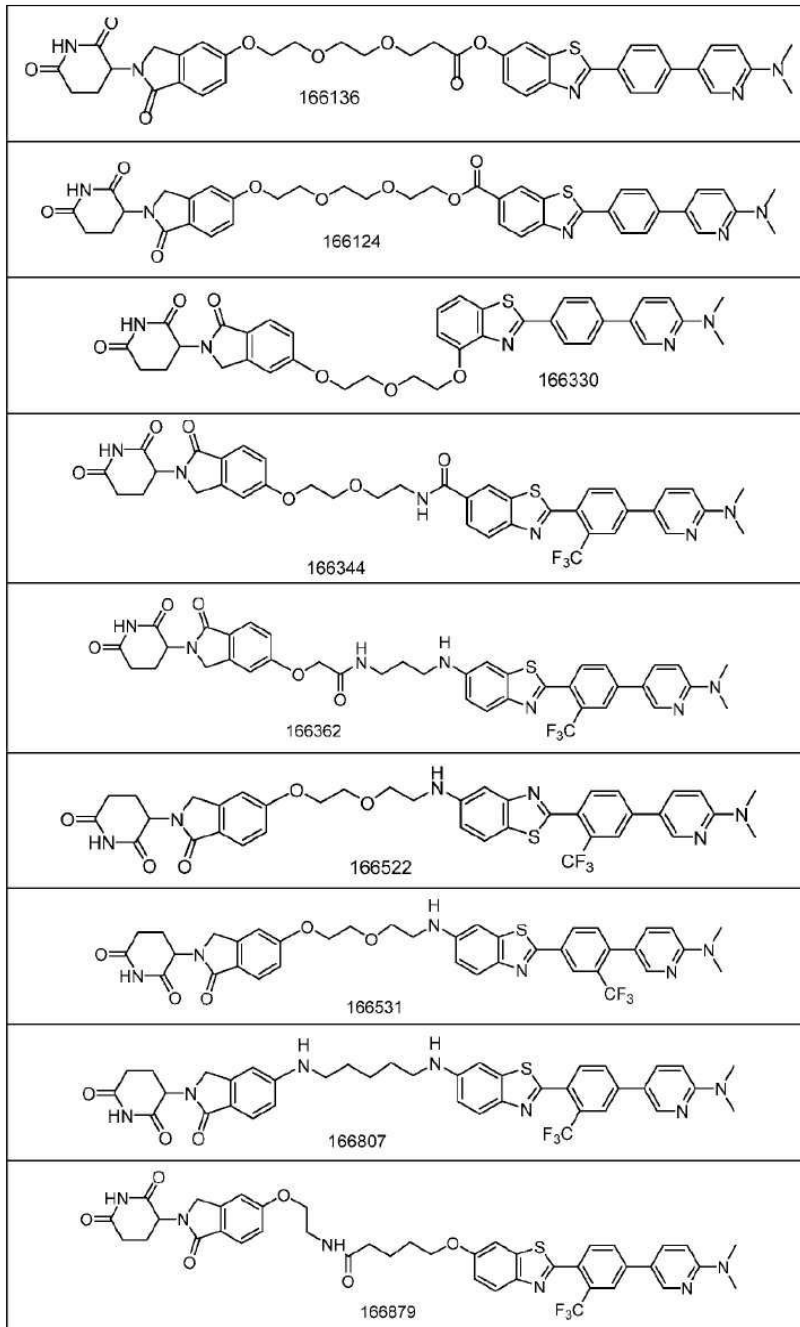
[0537]



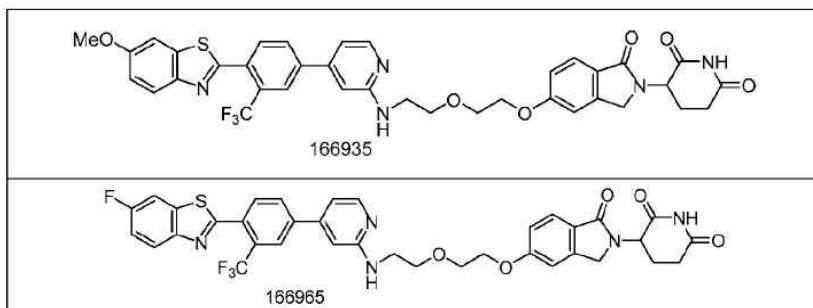
[0538]

 165950
 165825
 165954
 165952
 165923
 166099
 166123
 166097

[0539]



[0540]



[0541]

[0542]

[0543]

일부 구현예에서, 본 개시의 화합물의 용매화물, 수화물, 염 또는 에스테르가 본 명세서에서 제공된다.

본 개시의 특정 화합물은 2020년 11월 13일 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US2020/060459호에 자세히 설명되어 있으며, 이는 2019년 11월 13일에 출원된 미국 가출원 제62/935,017호의 우선권을 주장하며, 각 내용들은 본 명세서에서 이들의 전문이 참조로 포함되어 있다.

- [0544] 본 개시의 일 측면은 본 명세서에서 개시된 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이다.
- [0545] 정의
- [0546] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어 또는 전문 용어 (terminology)는 본원이 속하는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명료함 및/또는 용이한 참조를 위해 본 명세서에서 정의되며, 본 명세서에 이러한 정의를 포함하는 것이 반드시 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이가 있음을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 기술되거나 참조된 많은 기술 및 절차는 당업자에 의해 통상적인 방법론을 사용하여 잘 이해되고 일반적으로 사용된다.
- [0547] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 해당 범위의 상한 및 하한과 사이에 있는 하한 단위의 10분의 1까지의 각 중간 값, 및 명시된 범위 내의 임의의 다른 명시된 값 또는 중간 값이 본 개시내용 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있으며, 또한 명시된 범위 내의 어떠한 구체적으로 배제된 한계(limit)에 따라, 본 개시내용 내에 포함된다. 명시된 범위가 한계(limit) 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 한계(limit) 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위도 본 개시내용 내에 포함된다.
- [0548] 명료함을 위해 별도의 구현예들의 맥락에서 설명된 본 개시내용의 특정 특징은 또한 단일 구현예에서 조합되어 제공될 수 있다는 것이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 구현예의 맥락에서 설명된 본 개시내용의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합에서 제공될 수 있다. 본 개시에 속하는 구현예들의 모든 조합은 본 개시 내용에 구체적으로 포함되며, 마치 각각 조합 및 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 개시되어 있는 것처럼 본 명세서에 개시된다. 또한, 다양한 구현예들 및 이의 요소들의 모든 하위 조합들도 본 개시 내용에 구체적으로 포함되며, 마치 각각의 및 모든 이러한 하위 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본 명세서에 개시되어 있는 것처럼 본 명세서에서 개시된다. 값의 범위가 나열되어 있는 경우, 그 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면 " C_{1-6} "은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , 및 C_{5-6} 을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0549] "알킬"은 표시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-6} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-5} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-4} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-3} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-2} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_1 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬 기의 예시는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), 3급-부틸(C_4), 2급-부틸(C_4), 이소부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜틸(C_5), 아밀(amy1) (C_5), 네오펀틸(C_5), 3-메틸-2-부틸(C_5), 3급 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다.
- [0550] "알케닐"은 쇠의 임의의 위치에서 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 기를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가 일 수 있다. 알케닐 기의 예시는 비닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기, 부타디에닐기, 펜타디에닐기, 헥사디에닐기 등을 포함한다.
- [0551] "알키닐"은 쇠의 임의의 위치에서 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 기를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가 일 수 있다. 알키닐 기의 예시는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등을 포함한다.
- [0552] "사이클로알킬"은 임의의 안정한 사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 기 및 포화된 임의의 탄소 원자를 포함하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이러한 사이클로알킬 기의 예시는 사이클로프로필, 노르보르닐(norbornyl), [2.2.2]바이사이클로옥탄([2.2.2]bicyclooctane), [4.4.0]바이사이클로노난([4.4.0]bicyclononane) 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0553] "선택적으로(optionally)"는 그 뒤에 설명된 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생하는 것은 아님

을 의미하며, 이 표현은 전술한 이벤트 또는 상황의 발생 및 여기에 설명된 이벤트 또는 상황의 부재를 포함한다.

- [0554] "치환된(substituted)"은, 특정 원자의 원자가가 일반적인 상태(normal)이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 및 수소 변이체(hydrogen variant)를 포함한 치환체로 대체됨을 의미한다. 치환체가 케토(즉, =O)인 경우, 2개의 수소 원자가 치환됨을 의미한다. 방향족 기 상에는 케톤 치환이 일어나지 않는다. 용어 "선택적으로 치환된"은 치환될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있음을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 치환체의 유형 및 수는 화학적으로 달성 가능한 것을 기준으로 임의적일 수 있다.
- [0555] 임의의 변수(variable) (예를 들면, R)가 화합물의 임의의 구성 요소 또는 화학식에서 한 번 넘게 발생하는 경우, 각 경우에서의 이의 정의는 다른 모든 경우에서의 이의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기(group)가 0 내지 2개의 R에 의해 치환된 것으로 나타나는 경우, 상기 기는 최대 2개의 R 기로 선택적으로 치환될 수 있고 각각의 경우에서의 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0556] 예를 들어, $-(A)_0-$ 와 같이 결합기(bonding group)의 개수가 0인 경우, 이 결합기는 단일결합이다.
- [0557] "알콕시"는 산소 브릿지(bridge)를 통해 부착된 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 알킬 기를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, C_{1-6} 알콕시는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기의 예시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시, n-펜틸옥시(n-pentyloxy) 및 S-펜틸옥시를 포함하지만, 이에 제한되진 않는다.
- [0558] "아릴"은 다중불포화된, 방향족 탄화수소 치환체를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있고, 모노사이클릭 또는 폴리 사이클릭 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리를 가짐, 고리 중 적어도 하나는 방향족임)일 수 있다. 이들은 함께 융합되거나 공유결합으로 연결된다.
- [0559] "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0560] "할로알킬"은 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 모두 포함한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_{1-4})알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만, 이에 제한되진 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 할로알킬의 예시는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸 및 펜타클로로에틸을 포함하나, 이에 제한되진 않는다.
- [0561] "헤테로사이클로"는 표시된 고리 탄소 원자 (예컨대, 2 내지 6개의 고리 탄소 원자) 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3원 내지 10원 비방향족 고리 또는 방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다 (" C_{2-6} 헤테로사이클로"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클로 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클로 기는 모노사이클릭 ("모노사이클릭 헤테로사이클로") 또는 바이사이클릭 시스템 ("바이사이클릭 헤테로사이클로")와 같은 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템일 수 있으며, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클로 바이사이클릭 고리 시스템은 하나 또는 양쪽 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클로"는 또한 앞서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리가 하나 이상의 카보사이클릭 기와 융합된 고리 시스템 (여기서 부착 지점은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 상에 있음), 또는 앞서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리 시스템 (여기서 부착 지점은 헤테로사이클릭 고리 상에 있음)을 포함하고, 이러한 경우에 고리 구성원(member)의 수는 계속해서 헤테로사이클릭 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 나타낸다.
- [0562] "질소 보호기"는 아미노 질소 위치에서 부반응을 방지하기 위한 보호기를 지칭한다. 대표적인 아미노 보호기는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 포르밀(formyl); 아실, 예컨대 알카노일(예를 들면, 아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸); 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl), 예컨대 3급-부톡시카보닐(Boc); 아릴 메톡시카보닐, 예컨대 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc); 아릴메틸, 예컨대 벤질(Bn), 트리틸(trityl)(Tr), 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸; 실릴기, 예컨대 트리메틸실릴(TMS) 및 3급-부틸디메틸실릴(TBS) 등.
- [0563] 일부 구현예에서, 헤테로사이클로 기는 표시된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내

지 10원 비방향족 고리 시스템 또는 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로 기는 표시된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 비방향족 고리 시스템 또는 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5원 내지 6원 헤테로사이클로"). 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5원 내지 6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0564] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로사이클로 기는 아지르디닐(azirdinyl), 옥시라닐(oxiranyl), 및 티오레닐(thiorenlyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로사이클로 기는 아제티디닐(azetidiny), 옥세타닐(oxetanyl) 및 티에타닐(thietanyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클로 기는 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranlyl), 디하이드로퓨라닐(dihydrofuranlyl), 테트라하이드로티오펜일(tetrahydrothiophenyl), 디하이드로 티오펜일(dihydrothiophenyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 디하이드로피롤 릴(dihydropyrrolyl), 및 피롤릴-2,5-디온(pyrrolyl-2,5-dione)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클로 기는 디옥솔라닐(dioxolanyl), 옥사설파닐(oxasulfuranyl), 디설파닐(disulfuranyl), 및 옥사졸리딘-2-온(oxazolidin-2-one)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클로 기는 트리아졸리닐(triazolinyl), 옥사디아졸리닐(oxadiazolinyl) 및 티아디아졸리닐(thiadiazolinyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클로 기는 피페리디닐(piperidinyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranlyl), 디하이드로 피리디닐(dihydropyridinyl) 및 티아닐(thianyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클로 기는 피페라지닐(piperazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 디티아닐(dithianyl) 및 디옥사닐(dioxanyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클로 기는 트리아지나닐(triazinanyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로사이클로 기는 아제파닐(azepanyl), 옥세파닐(oxepanyl) 및 티에파닐(thiepanyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로사이클로 기는 아조카닐(azocanyl), 옥세카닐(oxecanyl) 및 티오카닐(thiocanyl)을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. C₆ 아릴 고리 (본 명세서에서 5,6-바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 5원 헤테로 사이클로 기는 인돌리닐(indolinyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 디하이드로벤조퓨라닐(dihydrobenzofuranlyl), 디하이드로벤조티에닐(dihydrobenzothienyl), 벤조사졸리노닐(benzoxazolinonyl) 등을 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로사이클로 기 (본 명세서에서 6,6-바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리로도 지칭됨)는 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinolinyl), 테트라하이드로 이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl) 등을 포함하나, 이에 제한되진 않는다.

[0565] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 포유류, 특히 인간에게 해롭지 않은 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 무기산(mineral acid) 또는 무기 염기, 또는 유기산 또는 유기 염기를 비롯한 무독성 산 또는 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예시는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등으로 형성된 금속염, 및 라이신, N, N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인(chloroprocaine), 콜린(choline), 디에탄올아민(diethanolamine), 에틸렌디아민, 메글루민(meglumine) (N-메틸글루카민(N-methylglucamine)), 프로카인(procaine) 등으로 형성된 유기염을 포함한다. 또한, 약제학적으로 허용되는 염은 산-부가염(acid-addition salt) 및 염기-부가염(base-addition salt)을 함유한다.

[0566] 용어 "용매화물(solvate)"은 본 개시의 화합물에 대한 하나 또는 다수의 용매 분자의 결합(association)에 의해 형성되는 용매-함유 화합물을 의미한다. 용매화물은 예를 들어 일용매화물(monosolvate), 이용매화물(disolvate), 삼용매화 물(trisolvate), 및 사용매화물(tetrasolvate)을 포함한다. 또한, 용매화물은 수 화물을 포함한다. 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유 결합 분자간 힘에 의해 구속되는 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 함유하는 화합물, 또는 이의 염을 의미한다. 수화물은 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함한다.

[0567] 본 명세서에서 특정 범위는 수치 값 앞에 "약"이라는 용어와 함께 표시된다. 용어 "약"은 이 용어 뒤에 오는 정확한 수치를 문자 그대로 지지할 뿐 아니라 이 용어 뒤에 오는 수치와 가깝거나 근접한 수치를 지지하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 수치가 구체적으로 언급된 수치에 가깝거나 근접하는지 여부를 결정함에 있어서, 연

급되지 않은 가깝거나 근접한 수치는, 이것이 제시되는 문맥에서, 구체적으로 언급된 수치와 실질적으로 균등물을 제공하는 수치일 수 있다. 해당 용어가 사용된 문맥을 고려할 때, 당업자에게 명확하지 않은 용어의 사용이 있는 경우, "약"은 특정 용어의 최대 플러스 또는 마이너스 10%를 의미할 것이다.

[0568] 투여가 고려되는 "대상체(subject)"에는 인간 (즉, 모든 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아(pediatric) 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년, 또는 장년)) 및/또는 기타 비인간 동물들, 예를 들어, 포유류 (예를 들어, 영장류 (시노물구스 원숭이, 붉은털 원숭이); 상업적으로 관련된 포유류, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개) 및 조류 (예를 들어, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 조류)를 포함하나, 이에 제한되진 않는다. 특정 구현예에서, 동물은 포유류이다. 동물은 수컷 또는 암컷일 수 있으며, 임의의 발달단계 상에 있는 동물일 수 있다. 비인간 동물은 형질 전환 동물일 수 있다.

[0569] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 기타 방식으로 도입하는 것을 지칭한다.

[0570] 본 명세서에서 기술된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 "병리학적 상태(pathological condition)" (예를 들어, 질병, 질환 또는 상태 또는 이들의 하나 이상의 징후 또는 증상)를 역전시키거나, 완화시키거나, 발병을 지연시키거나, 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 질병의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 실시된다. 다른 구현예에서, 치료는 질병 또는 상태의 징후 또는 증상이 없을 때에도 실시될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상이 발병되기 전에 감수성(susceptible) (예를 들어, 증상 이력 및/또는 유전적 또는 감수성(susceptibility) 소인에 비추어) 대상체에게 실시될 수 있다. 치료는, 예를 들어, 재발을 지연시키거나 예방하기 위해, 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0571] 용어 "상태", "질병" 및 "질환"은 상호교환적으로 사용된다.

[0572] 화합물 또는 조성물의 "유효량(effective amount)"이란 원하는 생물학적 반응을 이끌어 내는 데, 즉, 상태를 치료하는 데 충분한 양을 의미한다. 본 기술분야에서 통상의 기술자가 알 수 있는 바와 같이, 화합물 또는 조성물의 유효량은 원하는 생물학적 종점(endpoint), 화합물의 약동학, 치료중인 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강상태와 같은 요인들에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 치료와 예방적 치료를 아우른다.

[0573] 화합물 또는 조성물의 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상태의 치료에 치료적 혜택(benefit)을 제공하거나 상태와 관련된 하나 이상의 증상들을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 치료법과 조합하여, 상태의 치료에서 치료적 혜택을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전반적인 치료를 개선하거나, 상태의 증상 또는 원인을 줄이거나 피하거나, 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 아우를 수 있다.

[0574] 용어 "알파-시누클레인", " α -시누클레인" 및 " α -Syn"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 다음의 아미노산 서열 (야생형 인간 α -시누클레인)을 갖는 140개 아미노산 폴리펩티드를 지칭한다.

표 1

GenBank Accession No. P37840
SEQ ID NO: 1
MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAAEAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVG
GAV
VTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYE
PEA

[0575]

[0576] 용어 "응집된 α -시누클레인", " α -시누클레인 응집체" 및 " α -시누클레인 응집체들"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0577] E3 유비퀴틴 리가아제의 경우, 예시적인 아미노산 서열은 표 2A와 같다.

[0578] [표 2A]

E3 유비퀴틴 리가아제 [호모 사피엔스]
 GenBank Accession No. AAP47174.1
 SEQ ID NO: 2
 MEEGNNNEEVIHLNMFHCHRGQEWINLRDGPITISDSSDEERIPMLVTPAPQQHEEEDLDDDVILTED
 DS
 EDDYGEFLDLGPPGISFTKPSGQTEREPKPGPSHNQAANDIVNPRSEQKVIILEEGSLLYTESDPLE
 TQ
 NQSSSEDSETELLSNLGESAAALADDQAIEEDCWLDHPYFQSLNQPREITNQVVPQERQPEAELGRLLF
 QH
 EFPGPAPFRPEPQQGGISGPSSPQPAHPLGEFEDQQLASDDEEPGPAFPMQESQEPNLENIWGQEAAE
 VD
 QELVELLVKETEARFPDVANGFIEEIIHFKNYYDLNVLCNFFLENPDYPKREDRIIINPSSLLASQD
 ET
 KLPKIDFFDYSKLTPLDQRCFIQAADLLMADFKVLSSQDIKWALHELKGHYAITRKALSDAIKKWQEL
 SP
 ETSGKRKKRKQMNQYSYIDFKFEQGDIEKRMFFLENKRRHCRSYDRRALLPAVQQEQEFYEQKIKE
 MA
 EHEDFLLALQMNEEQYQKDGQLIECRCCYGEFFFEELTQCADAHLFCKECLIRYAQEAVFGSGKLELS
 CM
 EGSCTCSFPTSELEKVLPQTILYKYERKAEEEVAAAYADELVRCPSCSFPALLDSDVKRFSCPNPHC

[0579]

RK
 ETCRKCQGLWKEHNGLTCEELA EKDDIKYRTSIEEKMTAARIRKCHKCGTGLIKSEGCNRMSCRCGAQ
 MC
 YLCRV SINGYDHFQHPRSPGAPCQEC SRCSLWTDPTEDDEKLIEEIQKEAEEQKRKN GENTFKRIG
 PP
 LEKPVEKVQRVEALPRPVPQNLPQPMPPYAFAHPPFPLPPVRPVFNNFPLNMGPIAPAPYVPPLPNVR
 VN
 YDFGPIHMPLEHNLPMHFGPQPRHRF

[0580]

[0581] E3 유비퀴틴 리가아제의 경우, 다른 예시적인 아미노산 서열은 표 3과 같다.

표 3

E3 유비퀴틴 리가아제 [호모 사피엔스]
GenBank Accession No. AAP47175.1
SEQ ID NO: 3
MEEGNNNEEVIHLNNFHCHRGQEWINLRDGPITISDSSDEERIPMLVTPAPQQHEEEDLDDDVILTET NK PQSRSPNLIKPAAQWQDLKRLGEERPCKSRAAFESDKSSYFVCNNPLFDSGAQDDSEDDYGEFLDLG PP GISEFTKPSGQTEREPKPGPSHNQAANDIVNPRSEQKVIILEEGSLLYTESDPLETQNQSSDSETEL LS NLGESAALADDQAIEEDCWLDPYFQSLNQQPREITNQVVPQERQPEAELGRLLFQHEFPGPAPFRPE PQ QGGISGPSSPQFAHPLGEFEDQQLASDDEEPGPAFFMQESQEPNLENIWGQEAEEVDQELVELLVKET EA RFPDVANGFIEEIIHFKNYYDLNVLCNFLENPDYPKREDRIIINPSSSLLASQDETKLPKIDFFDYS KL TPLDQRCFIQAADLLMADFKVLSSQDIKWALHELKGYAITRKALSDAIKKWQELSPETSGKRKRKQ MN QYSYIDFKFEQGDIEKRMFFLENKRRHCRSYDRRALLPAVQQEQEFYEQKIKEMAEHEDFLALQM NE EQYQKDGQLIECRCCYGEFPFEELTQCADAHLFCKECLIRYAQEA VFGSGKLELSCMEGSCTCSFPTS EL EKVLPQTILYKYERKAEEEVAAAYADELVRCPSCSFPALLDSDVKRFSCPNPHCRKETCRKCQGLWK EH NGLTCEELAEKDDIKYRTSIEEKMTAARIRKCHKCGTGLIKSEGCNRMSCRCGAQMCYLCRVSINGYD HF CQHPRSPGAPCQECSRCSLWTDPTEDDEKLIEEIQKEAEEEQKRKNGENTFKRIGPPLEKPVQVQV EA LPRPVPQNLQPQMPPIYAFAPPPPLPPVRPVFNNFPLNMGPIAPYVPPLPNVRVNYDFGPIHMPLE

[0582]

HN
LPMHFGPQPRHRF

[0583]

[0584]

용어 "바인더(binder)"는 단백질에 결합하는 화합물을 지칭한다. 바인더는 Kd가 50,000 nM 미만, 20,000 nM 미만, 10,000 nM 미만, 5,000 nM 미만, 2,500 nM 미만, 1,000 nM 미만, 900 nM 미만, 800 nM 미만, 700 nM 미만, 600 nM 미만, 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 90 nM 미만, 80 nM 미만, 70 nM 미만, 60 nM 미만, 50 nM 미만, 40 nM 미만, 30 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 4 nM 미만, 3 nM 미만, 2 nM 미만, 또는 1 nM 미만인 단백질에 결합한다.

[0585]

용어 "프로테아좀(proteasome)"은 단백질 분해를 수행하는 프로테아제 복합체를 지칭한다. 특히, 프로테아좀은 다중서브유닛(multisubunit) 효소 복합체로, 세포 주기 진행과 세포사멸을 조절하는 단백질을 조절하는데 중요한 역할을 할 수도 있다. 프로테아좀은 선택된 단백질의 단백질 분해(proteolysis)를 수행한다.

[0586]

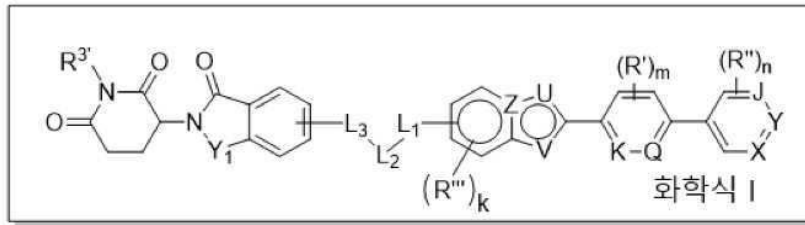
용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 생리식염수 용액(physiological saline solution), 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 제(encapsulant)와 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클(vehicle)을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 부형제의 예시는 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산완충 식염수(phosphate buffered saline water, PBS), 염화나트륨 주사액(sodium chloride injection solution), 링거 주사액(Ringer's injection solution), 등장성 덱스트로스 주사액(isotonic dextrose injection solution), 멸균수 주사액(sterile water injection solution), 덱스트로스, 젖산 링거 주사액(lactated Ringer's injection solution)을 포함한다.

[0587] **화합물의 합성**

[0588] 본 개시의 화합물은 하기에 나열된 구현예, 이들과 다른 화학적 합성 방법의 조합, 및 당업자에게 공지된 동등한 대안을 포함하여, 당업자에게 잘 알려진 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

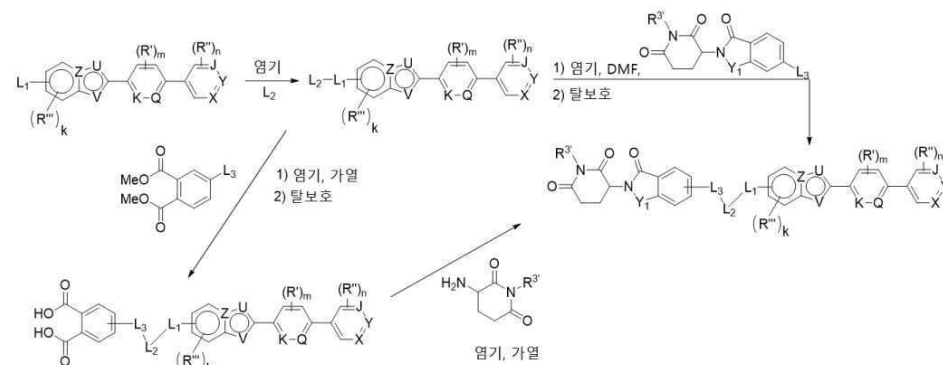
[0589] 당업자가 본 개시의 화합물을 합성할 수 있는 다음과 같은 합성 절차가 예시로서 제공된다.

[0590] **화학식 I의 화합물**



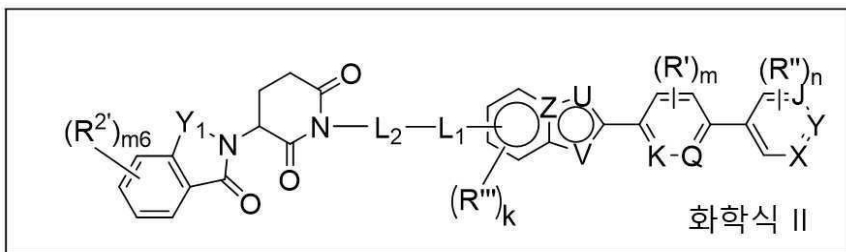
[0591]

[0592] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:



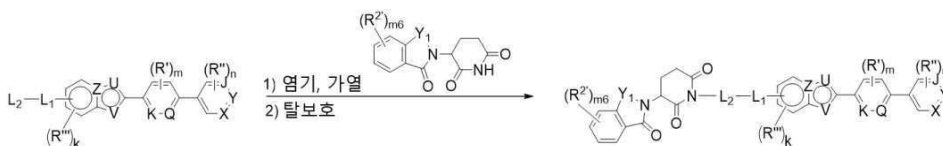
[0593]

[0594] **화학식 II의 화합물**



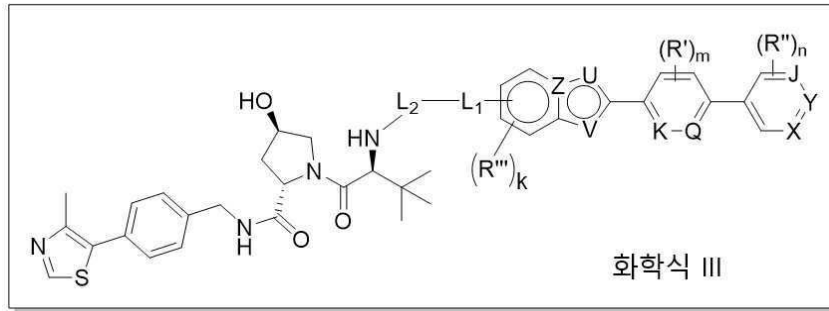
[0595]

[0596] 화학식 II의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:

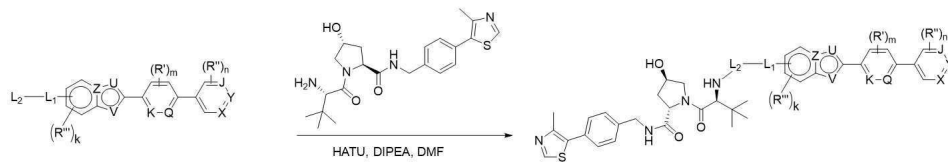


[0597]

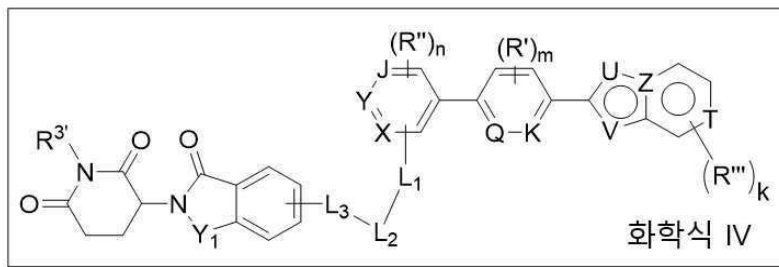
[0598] 화학식 III의 화합물



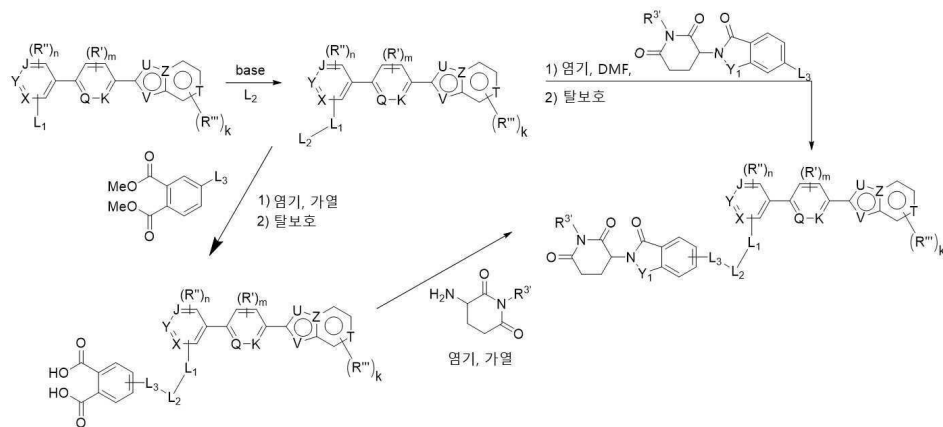
[0599]
[0600] 화학식 III의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:



[0601]
[0602] 화학식 IV의 화합물

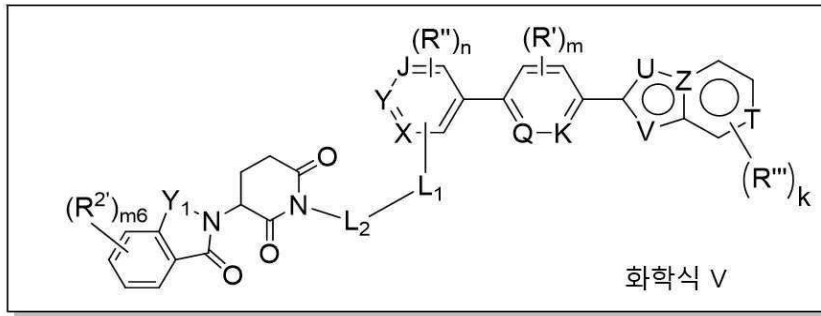


[0603]
[0604] 화학식 IV의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:



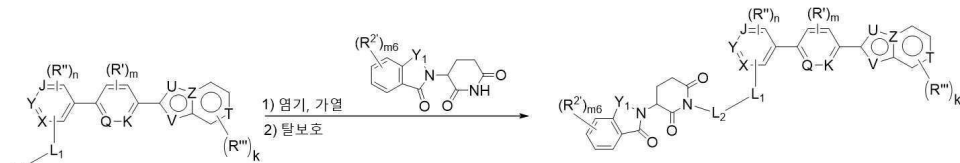
[0605]

[0606] 화학식 V의 화합물



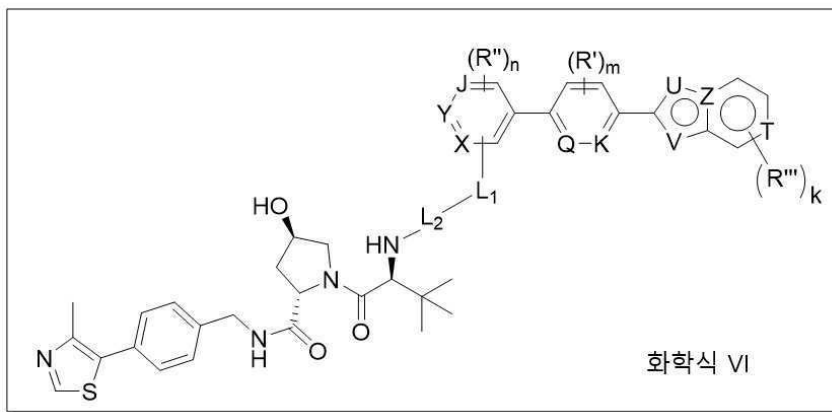
[0607]

[0608] 화학식 V의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:



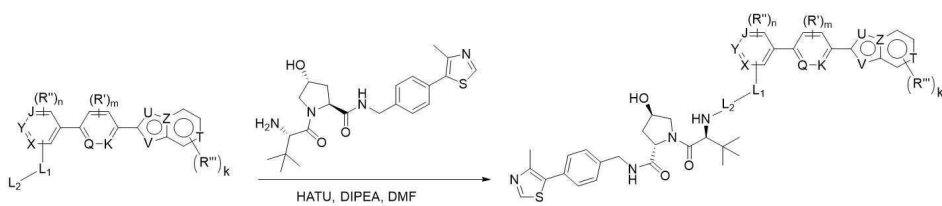
[0609]

[0610] 화학식 VI의 화합물



[0611]

[0612] 화학식 VI의 화합물은 하기 반응식에 제시된 바와 같이 제조된다:



[0613]

[0614] 본 개시의 범위 내의 다른 화합물은 이와 같은 방법에 의해, 그리고 하기 실시예에 제시된 방법과 유사하게 합성된다. 추가적인 합성 방법은 W02019214681, W02018102067 및 W02019014429에서 찾아볼 수 있으며, 이들 모두는 전문이 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0615] 치료 방법

[0616] 본 개시의 또 다른 측면은 대상체에서 시누클레인병증의 치료를 돕는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 본원에 개시된 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.

[0617] 본 개시의 또 다른 측면은 루이소체, 또는 α-시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병을 앓고 있는 대상체(예를 들어 인간)를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 개시된

화합물 또는 본원에 개시된 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.

- [0618] 본 개시의 또 다른 측면은 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 예방 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0619] 또 다른 측면에서, 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0620] 또 다른 측면에서, 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 증중도를 경감시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0621] 또 다른 측면에서, 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 진행을 지연시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0622] 또 다른 측면에서, 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 발병 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 질병이 발생할 위험이 있는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0623] 또 다른 측면에서, 질병이 발생할 위험이 있는 대상체에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병의 발병을 지연시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 이루어진다.
- [0624] 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 시누클레인병증의 하나 이상의 증상(징후), 예컨대 신경정신병적 증상(우울증, 치매, 환각, 불안, 무관심, 무쾌감증(anhedonia)), 자율신경 변화(autonomic change)(기립성 저혈압, 방광 장애(bladder disturbance), 변비, 변실금, 타액과다증(sialorrhea), 연하곤란, 성기능 장애, 뇌혈류 변화), 감각 변화(후각, 통증, 색분별 이상 감각), 수면 장애(REM 수면 행동 장애(RBD), 하지 불안 증후군/주기적인 사지 운동, 수면과다, 불면증) 또는 기타 징후 및 증상(피로, 복시, 시야 흐림(blurred vision), 지루, 체중 감소/증가)를 나타낸다.
- [0625] 일부 구현예에서, 치료될 대상체는 시누클레인병증의 하나 이상의 증상을 나타내지 않지만, 뇌에서 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병이 발생할 유전적 위험을 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 이러한 개인에게는 질병에 걸린 친척이 한 명 이상 있을 수 있거나, 이들의 위험은 유전적 또는 생화학적 마커 분석에 의해 결정된다. 예를 들어, A30P, E46K, H50Q, G51D 및 A53T를 포함한 SNCA(PARK1, α -시누클레인을 암호화함)의 돌연변이와, 전체 SNCA 유전자의 중복 및 삼중 복제는 상염색체 우성 형태의 PD를 유발한다. LRRK2(PARKS, 류신이 풍부한 반복 키나제 2)의 돌연변이와 VPS35(PARK17, 공포성 단백질 선별(vacuolar protein sorting) 35)의 돌연변이도 상염색체 우성 형태의 PD를 유발한다(Hernandez et al., (2016) Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. Journal of Neurochemistry 10.1111/jnc.13593). PINK1(PARK6, PTEN 유도 키나제 1), DJ-1(PARK7), Parkin(PARK2), ATP13A2(PARK9, ATPase 유형 13A2), FBX07(PARK15, F-box 전용 단백질 7), 및 PLA2 GB(PARK14, 포스포리파제 A2, 그룹 VI)의 돌연변이는 상염색체 열성 PD/파킨슨증(parkinonism)을 유발하는 것으로 나타났다. 또한, SNCA, LRRK2, GBA/SYT11, MAPT, HLA-DRB5, GAK, GCH1, NUCKS1/RAB7L1, SLC41A1, BST1, SIPA1L2, ACMSD/TMEM163, STK39, MCCC1, TMEM175/GAK/DGKQ, FAM47E/SCARB2, GPNMB, FGF20, INPP5F, MIR4697, CCDC62, GCH1, VPS13C, BCKDK/STX1B, SREBF/RAI1, RIT2 및 DDRGK1을 포함하여, PD 및 관련 시누클레인병증과 관련된 28개의 서로 다른 유전적 위험 유전자좌가 식별되었다(Nails et al. (2014) Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. Nature Genetics 46(9): 989-993). 따라서, 예방적 적용에서, 본원에 기재된 항체, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 질병의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 발병 위험을 감소시키거나, 증중도를 낮추거나, 또는 지연시키는 데 효과적인 요법(용량, 빈도 및 투여 경로)으로 질병에 걸리기 쉽거나 질병에 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여된다. 일부 예방적 적용에서, 상기 요법은 뇌에서 α -시누클레인의 축적을 억제 또는 지연시키고/시키거나 이의 독성 효과

를 억제 또는 지연시키고/시키거나 환자의 행동 결함 발생을 억제 또는 지연시키는 데 효과적이다.

[0626] 일부 구현예에서, 상기 기재된 방법은 대상체에서 환자에게 유익한 치료 반응(예를 들어, 뇌에서 α -시누클레인 응집체 감소, 인지 기능 개선, 및/또는 인지 저하의 역전, 치료 또는 예방)을 생성한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물은 질병의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 개선하거나 적어도 추가 악화를 억제하는 데 효과적인 요법(용량, 빈도 및 투여 경로)으로 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학 적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병이 의심되거나 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 일부 치료적 적용에서, 상기 요법은 추가적인 α -시누클레인 수준 증가, 관련 독성 및/또는 행동 결함을 감소시키거나 적어도 억제하는 데 효과적이다. 특정 구현예에서, 치료는, 예를 들어, 치료 개시 전 또는 치료받지 않은 대조군 환자 집단과 비교하여, 뇌의 α -시누클레인 응집체를 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상 감소시키는 결과를 가져올 수 있다.

[0627] 일부 구현예에서, 뇌에 루이소체 또는 α -시누클레인의 병리학 적 응집체의 존재를 특징으로 하는 질병에는 파킨슨병(특발성 파킨슨병 포함), DLB, DLBD, LBVAD, 순수 자율신경 부전(pure autonomic failure), 루이소체 연하곤란, 우발적 LBD(incidental LBD), 유전성 LBD(예를 들어, SNCA(PARK1), LRRK2(PARK8), VPS35(PARK17), PINK1(PARK6), DJ-1(PARK7), Parkin(PARK2), ATP13A2(PARK9), FBXO7(PARK15) 및 PLA2 GB(PARK14)의 돌연변이), 또는 다계통위축증(MSA; 예를 들어, 척수소뇌 변성증(olivopontocerebellar atrophy), 선조체흑질변성(striatonigral degeneration) 및 Shy-Drageri 증후군)이 있다.

[0628] 또한, 시냅스 형성(시냅토파이신) 및/또는 수상돌기(MAP2)의 마커를 사용하여 측정된, 시냅스 밀도 및/또는 수지상 밀도를 보존하거나 증가시키는 방법도 제공된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물로 치료된 대상체는 치료 개시 전과 비교하거나 치료받지 않은 대조군 환자 집단과 비교하여 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 또는 50% 이상의 시냅스 또는 수지상 밀도의 상승을 나타낸다.

[0629] A. 투여

[0630] 적절한 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 원하는 투여량으로 제형화한 후, 본 개시의 약제학적 조성물은 치료되는 질병이나 상태에 따라, 경구, 비경구, 수조내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 국소, 협측 등으로 인간 및 기타 동물에게 투여될 수 있다.

[0631] 특정 구현예에서, 본 개시의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 1일 또는 수일 동안 1회 이상의 용량으로 약 0.001mg/kg 내지 약 200mg/kg을 전달하기에 충분한 투여량 수준으로 경구 또는 비경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 1회 용량당 유효량은 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해 하루에 한 번 이상 하루에 대상체의 체중 1kg당 약 0.001mg 내지 약 200mg, 약 0.001mg 내지 약 100mg, 약 0.01mg 내지 약 100mg, 약 0.01mg 내지 약 50mg, 약 0.1mg 내지 약 40mg, 약 0.5mg 내지 약 30mg, 약 0.01mg 내지 약 10mg, 약 0.1mg 내지 약 10mg으로 다양하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해 하루에 한 번 이상 하루에 대상체의 체중 1kg당 약 0.001mg 내지 약 200mg, 약 0.001mg 내지 약 100mg, 약 0.01mg 내지 약 100mg, 약 0.01mg 내지 약 50mg, 약 0.1mg 내지 약 40mg, 약 0.5mg 내지 약 30mg, 약 0.01mg 내지 약 10mg, 약 0.1mg 내지 약 10mg, 또는 약 1mg 내지 약 25mg을 전달하기에 충분한 투여량으로 투여된다. 원하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 투여량은 다중 투여(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 또는 그 이상의 투여)를 사용하여 전달된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 제제가 비특이적 효과를 일으키는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다.

[0632] B. 조성물

[0633] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 약리학 분야에 일반적으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법에는 본 개시의 화합물을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 조합한 다음, 제품을 원하는 단일 또는 다중 용량 단위로 성형 및/또는 패키징하는 단계가 포함된다.

[0634] 약제학적 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 다수의 단일 단위 용량으로 대량으로 제조, 패키징 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 부분, 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.

[0635] 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제에는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 안정화제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일이 포함된다.

코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료(perfuming agent)도 상기 조성물에 존재할 수 있다.

[0636] 적합한 희석제에는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분당(powdered sugar), 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0637] 적합한 과립화제 및/또는 분산제에는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 감귤류 펄프(citrus pulp), 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 나트륨 카복시메틸 전분(나트륨 전분 글리콜레이트), 카복시메틸 셀룰로스, 가교 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 전젤라틴화 전분(전분 1500), 미정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트가 포함된다.

[0638] 본 개시내용에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0639] 본 명세서에 인용된 임의의 참고문헌이 선행 기술을 구성한다는 점은 인정되지 않는다. 참고문헌의 논의에는 저자가 주장하는 내용이 명시되어 있으며, 발명자는 인용된 문헌의 정확성과 타당성에 대해 이의를 제기할 권리를 보유한다. 비록 과학 학술지 논문, 특허 문헌, 및 교과서(textbook)를 포함한 많은 정보 소스가 본 명세서에 언급되어 있지만; 이 참고문헌은 이들 문서 중 어느 것도 해당 기술 분야에 통용되는 일반 지식의 일부를 형성한다는 사실을 인정하는 것으로 간주되지 않는다.

[0640] 본 명세서에 제시된 일반적인 방법에 대한 논의는 단지 설명을 목적으로 한 것이다. 본 개시내용을 검토하면 다른 대안적인 방법 및 대안이 당업자에게 명백할 것이며, 이는 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함될 것이다.

[0641] 실시예

[0642] 다음 실시예는 당업자를 위한 추가 지침으로 제공되며, 어떤 방식으로든 청구된 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다.

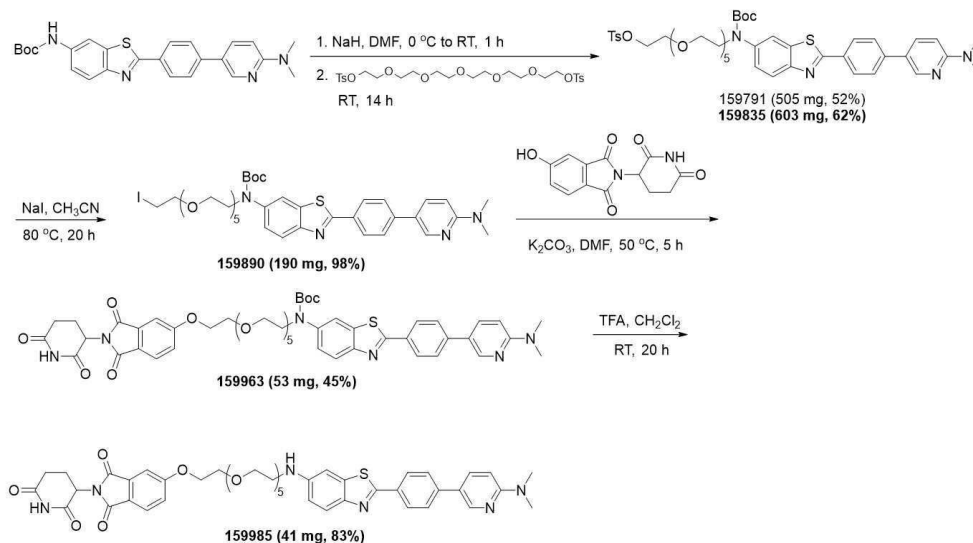
[0643] 일반적으로 하기 실시예에서, 화학물질은 SCRC(Sinopharm Chemical Reagent Co.), Sigma-Aldrich, Alfa, 또는 기타 공급업체로부터 구입했다. ^1H NMR 및 ^{19}F NMR 스펙트럼은 Bruker AVIII 400 또는 Bruker AVIII 500 분광계에서 기록되었다.

[0644] LCMS 측정은 다음 조건을 사용하여 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ 시스템에서 실행되었다: **방법 A:** 이동상: A: 물(0.01% TFA) B: CAN(0.01% TFA); 구배 단계: 1.4분 내에 5%B에서 95%B로 증가, 1.6분간 95%B(총 실행시간: 3분); 유속: 2.3mL/분; 컬럼: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 μm ; 컬럼 온도: 50°C, 검출기: ADC ELSD, DAD(214nm 및 254nm), ES-API. **방법 B:** 이동상: A: 물(10mM NH_4HCO_3) B: 아세트니트릴; 구배 단계: 1.5분 내에 5%B에서 95%B, 1.5분간 95%B(총 실행시간: 3분); 유속: 2.0mL/분; 컬럼: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μm ; 컬럼 온도: 40°C, 검출기: ADC ELSD, DAD(214nm 및 254nm), MSD(ES-API). **방법 C:** 이동상: A: 물(10mM NH_4HCO_3) B: 아세트니트릴; 구배 단계: 1.5분 내에 5%B에서 95%B, 1.5분간 95%B(총 실행시간: 3분); 유속: 2.0mL/분; 컬럼: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μm ; 컬럼 온도: 40°C, 검출기: ADC ELSD, DAD(214nm 및 254nm), MSD(ES-API).

[0645] 약어: THF - 테트라하이드로푸란; DMF - N,N-디메틸포름아미드; EtOAc - 에틸 아세테이트; DCM - 디클로로메탄; MeOH - 메탄올; EtOH - 에탄올; TEA - 트리에탄올아민; TFA - 트리플루오로아세트산; RT - 실온.

[0646] 추가 구현에는 다음 실시예에서 더 자세히 개시되어 있으며, 이는 예시로서 제공되고, 어떠한 방식으로든 본 개시 또는 청구범위의 범위를 제한하려는 의도는 없다. 본 개시의 특정 대안이 개시되었지만, 다양한 수정 및 조합이 가능하고, 첨부된 청구범위의 진정한 사상 및 범위 내에서 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 본원에 제시된 정확한 요약 및 개시내용을 제한하려는 의도는 없다.

[0647] 실시예 1: 화합물 159985의 합성



[0648]

[0649]

(A)

2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트: 0°C에서 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(500mg, 1.12mmol)의 용액에 NaH(107.49mg, 4.48mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 DMF(10mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)-설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2.65 g, 4.48 mmol)를 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 0°C에서 상기 혼합물을 물을 가해 토크닝시킨 후, EtOAc(200mL)로 추출했다. 유기층을 물(100mL), 식염수(100mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하고 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.7)로 정제하여 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 159835, 603mg, 0.70mmol, 62% 수율)를 담황색 고형물로 얻었다.

[0650]

(B) 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트: CH₃CN(5mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠-설포네이트(200mg, 0.23mmol) 및 NaI(42mg, 0.28mmol)의 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 잔류물을 DCM(50mL) 및 물(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(화합물 159890, 185.1mg, 0.23mmol, 98% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0651]

(C) 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트: DMF(5mL) 중의 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온(67mg, 0.24mmol), K₂CO₃(51mg, 0.37mmol) 및 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(100mg, 0.12mmol)의 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물로 토크닝한 후 DCM(200mL)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.52)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(53mg, 0.05mmol, 45% 수율)를 담황색 고형물로 얻었다.

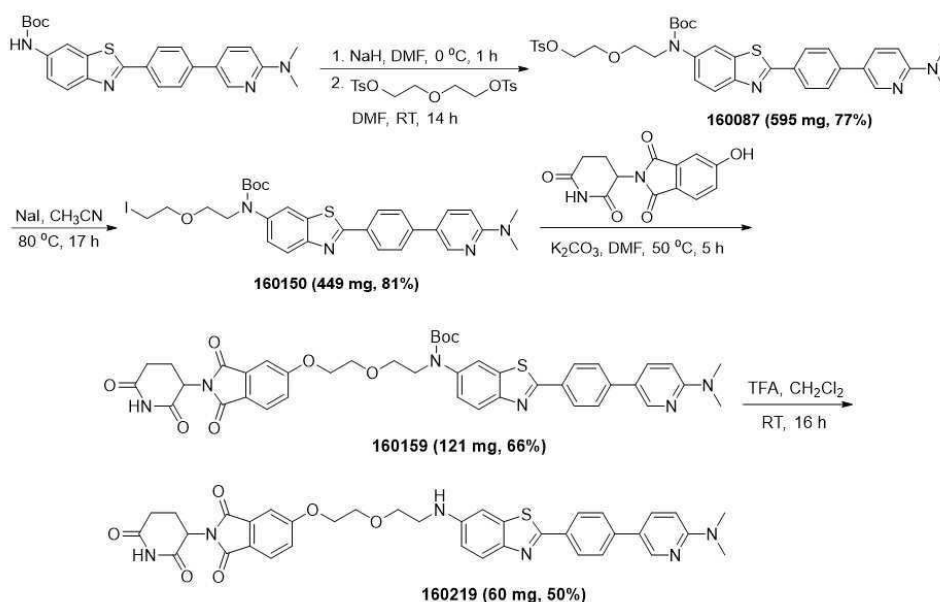
[0652]

(D) 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-

벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (52mg, 0.05mmol)의 용액에 TFA(0.08mL, 1.08mmol)를 가하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(화합물 159985, 41mg, 0.05mmol, 83% 수율)을 황색 고형물로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆). MS (ESI) m/z 867 (M+H)⁺.

[0653]

실시예 2: 화합물 160219의 합성



[0654]

[0655]

(A) 화합물 160087: 0°C에서 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(500mg, 1.12mmol)의 용액에 DMF(10 mL)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 DMF(10mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸-4-메틸벤젠설포네이트(1.86g, 4.48mmol)를 가하고, 실온에서 14시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.68)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(595mg, 0.86mmol, 77% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0656]

(B) 화합물 160150: MeCN(15mL) 중의 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(595mg, 0.86mmol), NaI(156mg, 1.04mmol)의 혼합물을 80°C에서 17시간 동안 가열하였다. 잔류물을 DCM(50mL) 및 물(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조-티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트(449mg, 0.70mmol, 81% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0657]

(C) 화합물 160159: DMF(5mL) 중의 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온(96mg, 0.35mmol), K₂CO₃(96mg, 0.70mmol), 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디-메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]-카바메이트(150mg, 0.23mmol)의 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 물(10mL)을 가하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 5:2, R_f = 0.32)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(121mg, 0.15mmol, 66% 수율)를 황색 고형물로 얻

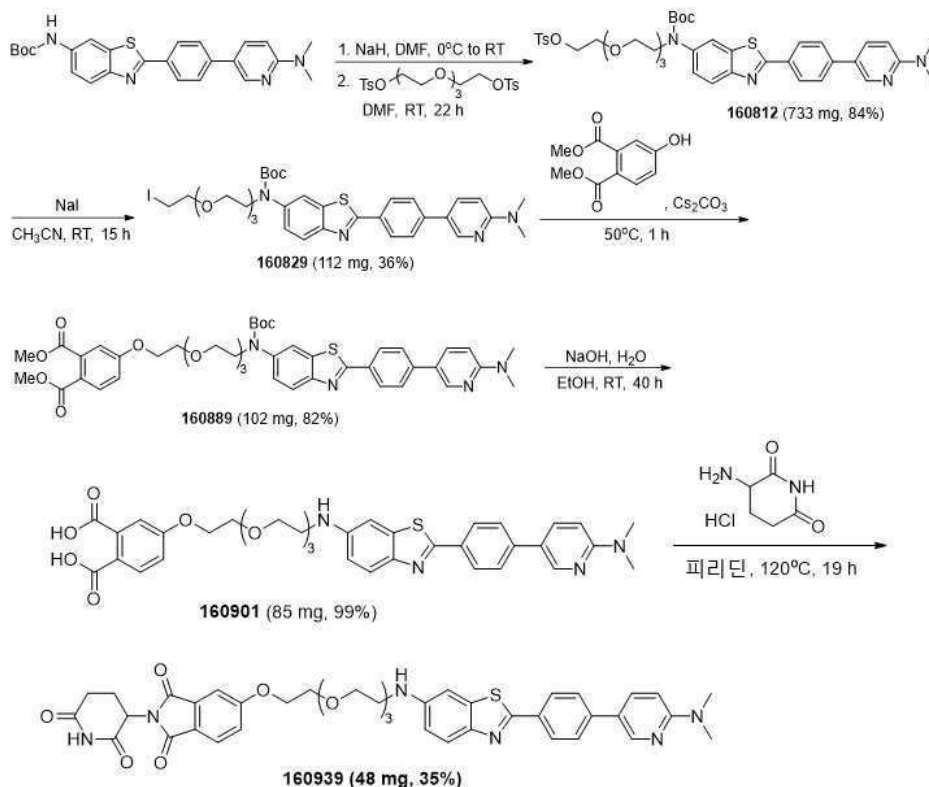
었다.

[0658]

(D) 화합물 160219: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스-(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(120 mg, 0.15mmol)의 용액에 TFA(0.23mL, 3.03mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(21mg, 0.03mmol, 18% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0659]

실시예 3: 화합물 160939의 합성



[0660]

[0661]

(A) 화합물 160812: 0°C에서 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(500mg, 1.12mmol)의 용액에 NaH(107mg, 4.48mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 DMF(5mL) 중의 2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설폰옥시에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설폰네이트(1125mg, 2.24mmol)를 가하고, 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(50mL) 및 DCM(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:5, R_f = 0.13)로 정제하여 2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설폰네이트(733mg, 0.94mmol, 84% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0662]

(B) 화합물 160829: CH₃CN(10mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설폰네이트(333mg, 0.43mmol) 및 NaI(109mg, 0.73mmol)의 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(112mg, 0.15mmol, 36% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0663]

(C) 화합물 160889: DMF(2mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-3a,7a-디하이드로-

1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]-에틸]카바메이트(112mg, 0.15mmol), Cs_2CO_3 (149.09mg, 0.46mmol) 및 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카복실레이트(64mg, 0.30mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 가했다. 침전물을 여과하여 수집한 후, 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}:\text{DCM} = 1:1$, $R_f = 0.33$)로 정제하여 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조-티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]-에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(102mg, 0.13mmol, 82% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0664]

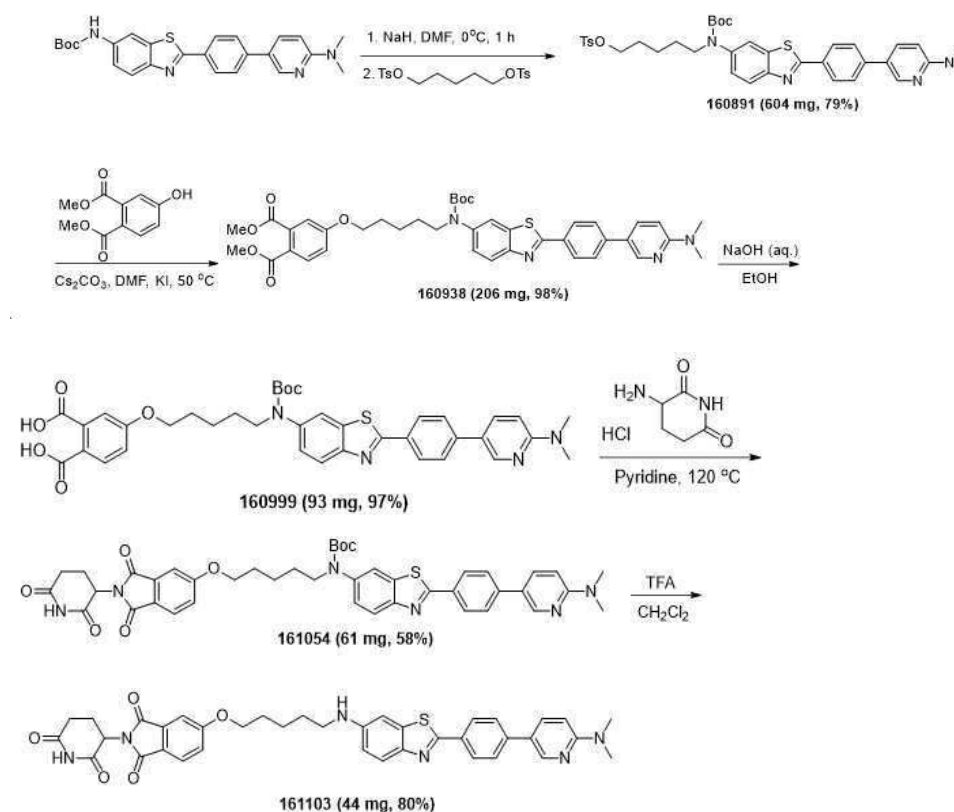
(D) 화합물 160901: EtOH (2 mL) 중의 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시]-카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(102mg, 0.13mmol)의 용액에 물(2mL) 중의 NaOH (40mg, 1mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc (10mL)로 희석하고, 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 산성화했다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 4-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산(86mg, 0.13mmol, 99.9% 수율)을 오렌지색 고형물로 얻었다.

[0665]

(E) 화합물 160939: 피리딘(5mL) 중의 4-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산(122mg, 0.18mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(32mg, 0.20mmol)의 혼합물을 120℃에서 19시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (100mL)으로 희석하고, 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:10$, $R_f = 0.73$)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-이소인돌-1,3-디온(49mg, 0.06mmol, 35% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0666]

실시예 4: 화합물 161103의 합성



[0668]

[0669]

(A) 화합물 160891: 0℃에서 DMF (10mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(500mg, 1.12mmol)의 용액에 NaH (107mg, 4.48mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 DMF (10mL) 중의 5-(4-메틸페닐)설포닐옥시펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.85g,

4.48mmol)를 가하고, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물로 켄칭했다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 4:1, Rf = 0.7)로 정제하여 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(604mg, 0.88mmol, 79% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

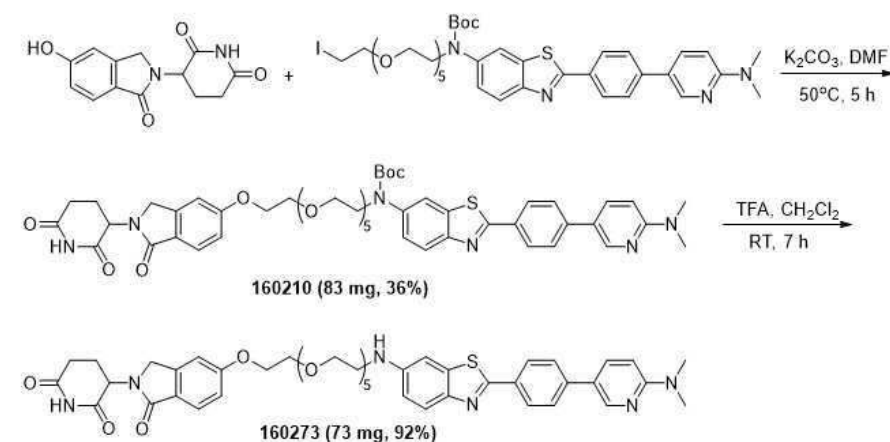
[0670] (B) 화합물 160938: DMF(2 mL) 중의 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카복실레이트(122mg, 0.58mmol), Cs₂CO₃(285mg, 0.87mmol), KI(5mg, 0.03mmol) 및 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(200mg, 0.29mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 물로 켄칭했다. 생성된 고형물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 디메틸 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(206mg, 0.28mmol, 98% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0671] (C) 화합물 160999: EtOH(2mL) 중의 디메틸 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노) 피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(100mg, 0.14mmol)의 용액에 물(2mL) 중의 NaOH(110mg, 2.76mmol)를 첨가하고, 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 중화시켰다. 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜톡시]프탈산(93mg, 0.13mmol, 97% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0672] (D) 화합물 161054: 피리딘(3mL) 중의 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜톡시]프탈산(93mg, 0.13mmol), 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(48mg, 0.29mmol)의 혼합물을 120℃에서 40시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 혼합물에 물을 가했다. 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 4:1, Rf = 0.28)로 정제하여 3급-부틸 N-[5-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(61mg, 0.08mmol, 58% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0673] (E) 화합물 161103: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[5-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(61mg, 0.08mmol)의 용액에 TFA(0.12mL, 1.55mmol)를 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]펜톡시]이소인돌-1,3-디온(44mg, 0.06mmol, 80% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0674] 실시예 5: 화합물 160273의 합성



[0675]

[0676] (A) 화합물 160210: DMF(5mL) 중의 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(95mg, 0.37mmol), K₂CO₃(101mg, 0.73mmol), 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)-에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(200mg, 0.24mmol)의

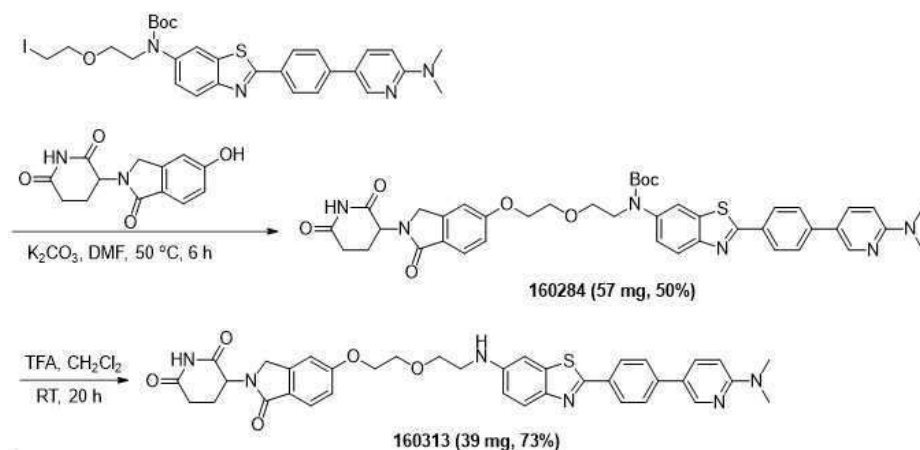
혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM(200mL)으로 추출했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.48)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(83mg, 0.09mmol, 36% 수율)를 담황색 고형물로 얻었다.

[0677]

(B) 화합물 160273: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(83mg, 0.09mmol)의 용액에 TFA(0.13mL, 1.74mmol)를 가하고, 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(73mg, 0.08mmol, 92% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0678]

실시예 6: 화합물 160313의 합성



[0679]

[0680]

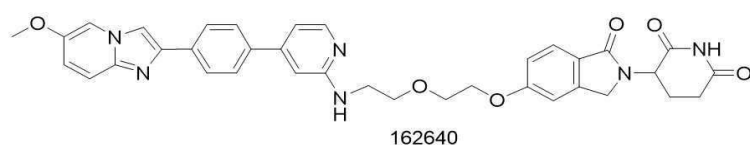
(A) 화합물 160284: DMF(2mL) 중의 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(58mg, 0.22mmol), K₂CO₃(61mg, 0.44mmol), 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트(95mg, 0.15mmol)의 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 물(10mL)을 가했다. 생성된 침전물을 여과하여 수집한 후 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.52)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-옥시]에톡시]-에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(57mg, 0.07mmol, 50% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0681]

(B) 화합물 160313: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(54mg, 0.07mmol)의 용액에 TFA(0.11mL, 1.39mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(39mg, 0.05mmol, 77% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0682]

실시예 7: 화합물 162640의 합성

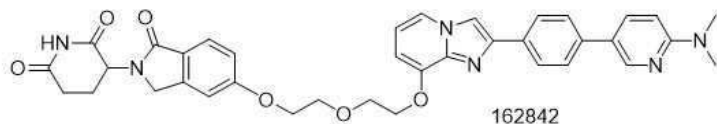


[0683]

[0684] 화합물 162640은 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성되었다.

[0685] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.48-3.54 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H).

[0686] **실시예 8: 화합물 162842의 합성**

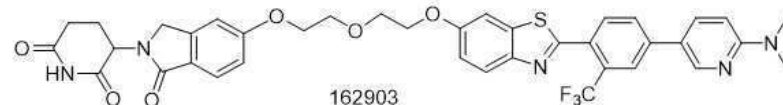


[0687]

[0688] 화합물 162842는 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성되었다.

[0689] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 7H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H).

[0690] **실시예 9: 화합물 162903의 합성**

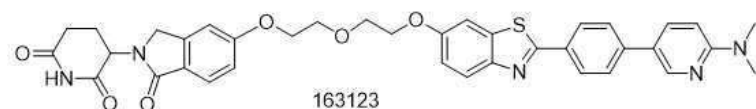


[0691]

[0692] 화합물 162903은 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성되었다.

[0693] ^1H NMR (600 MHz, DMS- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H).

[0694] **실시예 10: 화합물 163123의 합성**

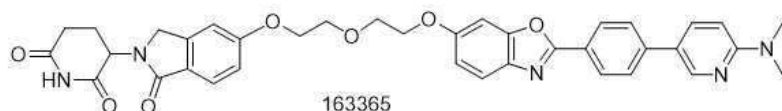


[0695]

[0696] 화합물 163123은 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성되었다.

[0697] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.85-3.91 (m, 5H), 3.10 (s, 7H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H).

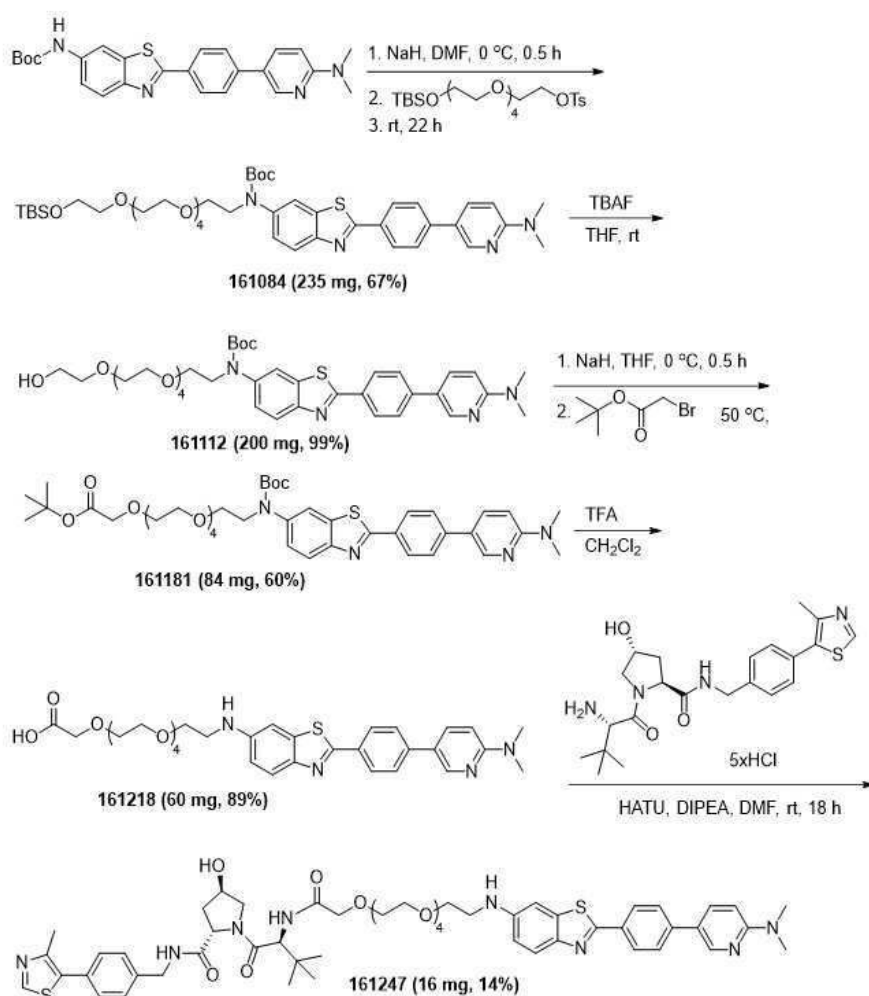
[0698] 실시예 11: 화합물 163365의 합성



[0699] 화합물 163365는 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성되었다.

[0701] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H).

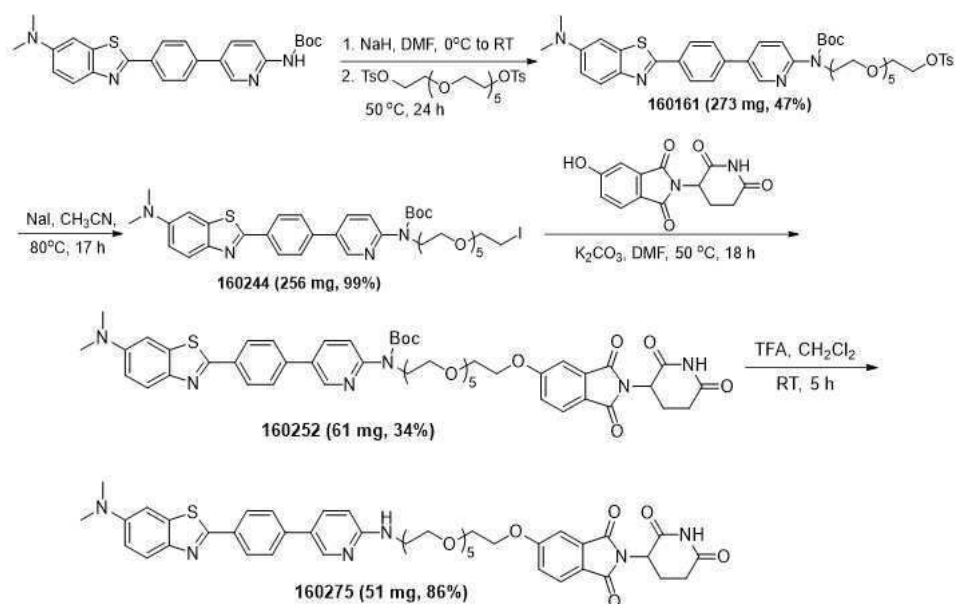
[0702] 실시예 12: 화합물 161247의 합성



[0703] (A) 화합물 161084: 0°C에서 DMF(3mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(200mg, 0.45mmol)의 용액에 NaH(32mg, 1.34mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 2-[2-[2-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(454mg, 0.90mmol)를 가하고, 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 켄칭했다. 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 2:3, R_f = 0.48)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(235mg, 0.30mmol, 67% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

- [0705] (B) 화합물 161112: THF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[3급-부틸-(디-메틸)-실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(235mg, 0.30mmol)의 용액에 THF(1.81mL, 1.81mmol) 중의 1M TBAF 용액을 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(100mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 물(100mL) 및 식염수(100mL)로 세척했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(200mg, 0.30mmol, 99.7% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.
- [0706] (C) 화합물 161181: 0℃에서 THF(3mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(120mg, 0.18mmol)의 용액에 NaH(9mg, 0.36mmol)를 가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 3급-부틸 2-브로모에타노에이트(0.08mL, 0.54mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 8시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 2:3, R_f = 0.35)로 정제하여 3급-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트(84mg, 0.11mmol, 60% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.
- [0707] (D) 화합물 161218: DCM(2mL) 중의 3급-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트(84mg, 0.11mmol) 및 TFA(0.12mL, 1.61mmol)의 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산(60mg, 0.10mmol, 89% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.
- [0708] (E) 화합물 161247: 무수 DMF(3mL) 중의 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-하이드록시-피롤리딘-2-카복스아미드(45mg, 0.11mmol), 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산(60mg, 0.10mmol), DIPEA(0.03mL, 0.14mmol) 및 HATU(73mg, 0.19mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 97:3, R_f = 0.48)로 정제하여 rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-하이드록시-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노일아미노]-3,3-디메틸-부타노일]피롤리딘-2-카복스아미드(16mg, 0.01mmol, 14% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0709] 실시예 13: 화합물 160275의 합성



[0710]

[0711]

(A) 화합물 160161: 0°C에서 DMF(1mL) 중의 NaH(81mg, 2.02mmol)의 용액에 DMF(6mL) 중의 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(300mg, 0.67mmol)를 가하고, 25°C에서 30 분 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 DMF(3mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설폰닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(794mg, 1.34mmol)를 가하고, 50°C에서 2시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 토크하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 3:97, R_f = 0.3)로 정제하여 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(273mg, 0.32mmol, 47% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0712]

(B) 화합물 160244: CH₃CN(5mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(270mg, 0.31mmol) 및 NaI(56.18mg, 0.37mmol)의 혼합물을 80°C에서 19시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 추출했다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(256mg, 0.31mmol, 99.9% 수율)를 오렌지색 오일로 얻었다.

[0713]

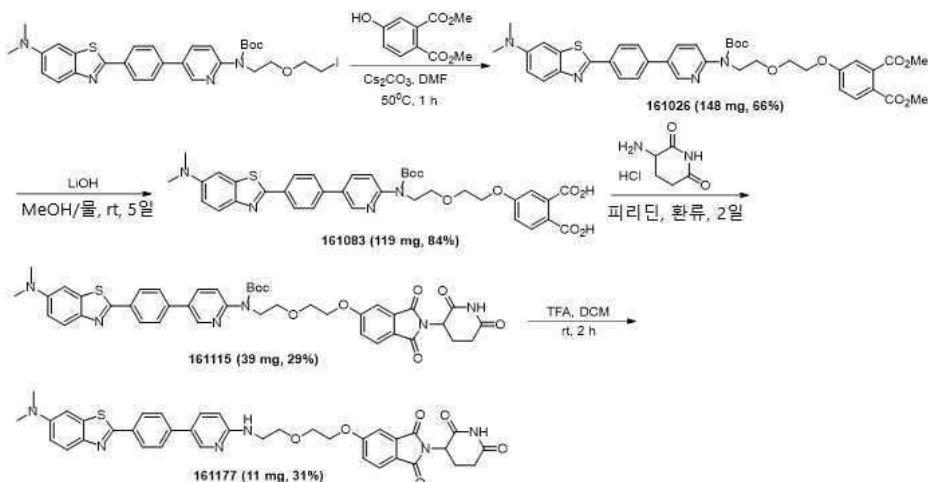
(C) 화합물 160252: DMF(4mL) 중의 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온(102mg, 0.37mmol), K₂CO₃(77mg, 0.56mmol) 및 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(153mg, 0.19mmol)의 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM(200mL)으로 희석하고, 물로 추출했다. 유기층을 수집하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(61mg, 0.06mmol, 34% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0714]

(D) 화합물 160275: 0°C에서 DCM(1mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(61mg, 0.06mmol)의 용액에 TFA(0.5mL, 6.53mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 상기 용액을 0°C에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, NH 실리카겔 컬럼 크로

마토그래피(MeOH:DCM = 99:1, Rf = 0.3)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(51mg, 0.05mmol, 86% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0715] 실시예 14: 화합물 161177의 합성



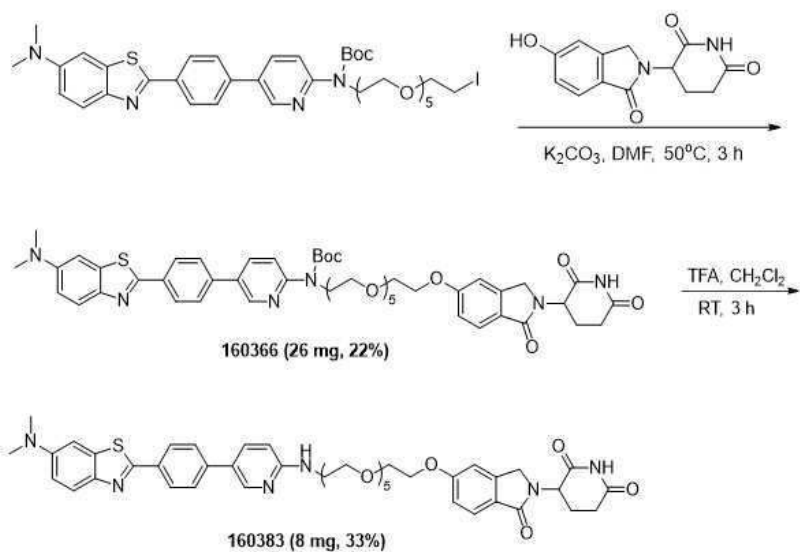
(A) 화합물 161026: DMF(5mL) 중의 디메틸 4-하이드록시프탈레이트(139mg, 0.62mmol), Cs_2CO_3 (303mg, 0.93mmol), 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]-페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트(200mg, 0.31mmol)의 혼합물을 50°C 에서 1시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:1, Rf = 0.4)로 정제하여 디메틸 4-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조-티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]-에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(148mg, 0.20mmol, 66% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

(B) 화합물 161083: MeOH(1mL) 및 물(1mL) 중의 디메틸 4-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]-에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(148mg, 0.20mmol)의 용액에 LiOH(39mg, 1.63mmol)를 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반했다. 상기 용액을 1N HCl을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 4-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]-에톡시]프탈산(119mg, 0.17mmol, 84% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

(C) 화합물 161115: 피리딘(2mL) 중의 4-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조-티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]-에톡시]프탈산(119mg, 0.17mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(31mg, 0.19mmol)의 혼합물을 120°C 에서 2일 동안 가열했다. 상기 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 5:95, Rf = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(39mg, 0.05mmol, 29% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

(D) 화합물 161177: 0°C 에서 DCM(1mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(39mg, 0.05mmol)의 용액에 TFA(1mL, 13.06mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 용액을 포화 NaHCO_3 용액으로 중화시키고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:99, Rf = 0.1)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]-에톡시]이소인돌-1,3-디온(11mg, 0.02mmol, 31% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0721] 실시예 15: 화합물 160383의 합성



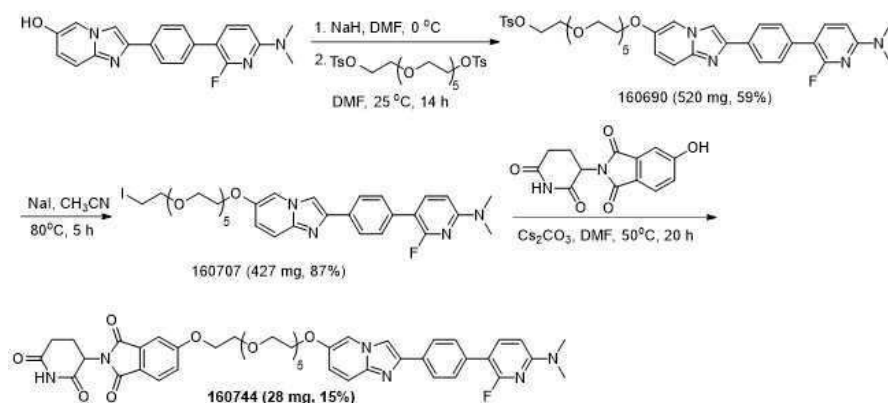
[0722]

[0723] (A) 화합물 160366: DMF(2mL) 중의 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(63mg, 0.24mmol), K₂CO₃(51mg, 0.37mmol), 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸-아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(100mg, 0.12mmol)의 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM(200mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피(MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(26mg, 0.03mmol, 22% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0724]

(B) 화합물 160383: 0°C에서 DCM(1mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(26mg, 0.03mmol)의 용액에 TFA(0.5mL, 6.53mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 용액을 0°C에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시킨 후, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피(MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.2)로 정제하여 3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(9mg, 0.01mmol, 33% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0725] 실시예 16: 화합물 160744의 합성



[0726]

[0727] (A) 화합물 160690: 0°C에서 DMF(10mL) 중의 2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]-페닐]이미다조

[1,2-a]피리딘-6-올(400mg, 1.15mmol)의 용액에 NaH(184mg, 4.59mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2mL, 4.13mmol)를 가하고, 아르곤 하에 실온에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고, 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 세척했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1, R_f = 0.29)로 정제하여 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠-설포네이트(520mg, 0.68mmol, 59% 수율)를 담황색 고형물로 얻었다.

[0728]

(B) 화합물 160707: CH₃CN(6mL) 중의 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(520mg, 0.68mmol) 및 NaI(122mg, 0.81mmol)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 물(20mL), 식염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:50, R_f = 0.39)로 정제하여 6-플루오로-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-이미다조-[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(427mg, 0.59mmol, 87% 수율)을 담황색 고형물로 얻었다.

[0729]

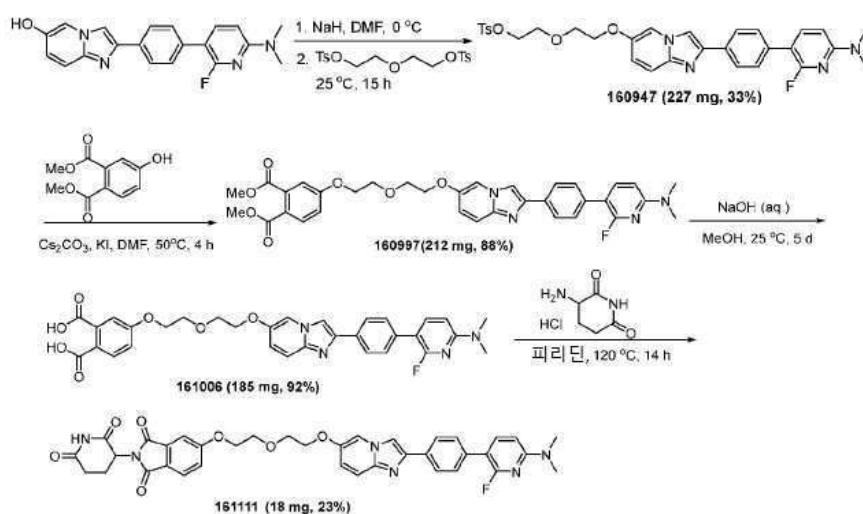
(C) 화합물 160744: DMF(3mL) 중의 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온(114mg, 0.41mmol), Cs₂CO₃(202mg, 0.62mmol) 및 6-플루오로-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3,8a-디하이드로이미다조-[1,2-a]-피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(150mg, 0.21mmol)의 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.34)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(28mg, 0.03mmol, 15% 수율)을 갈색 고형물로 얻었다.

[0730]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8, 2H), 7.87 (dd, J = 10.8, 8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 18H), 3.06 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H).

[0731]

실시예 17: 화합물 161111의 합성



[0732]

[0733]

(A) 화합물 160947: 0℃에서 무수 DMF(8 mL) 중의 2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-6-올(400mg, 1.15mmol)의 용액에 NaH(0.14g, 3.44mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.43g, 3.44mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 16시간 동안 교반했다. 상기 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 물,

식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:5, R_f = 0.33)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(227mg, 0.38mmol, 33% 수율)를 오렌지색 고형물로 얻었다.

[0734]

(B) 화합물 160997: DMF(4mL) 중의 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카복실레이트(161mg, 0.77mmol), Cs₂CO₃(374.2mg, 1.15mmol), KI(6mg, 0.04mmol) 및 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(226mg, 0.38mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 디메틸 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(212mg, 0.34mmol, 88% 수율)를 오렌지색 고형물로 얻었다.

[0735]

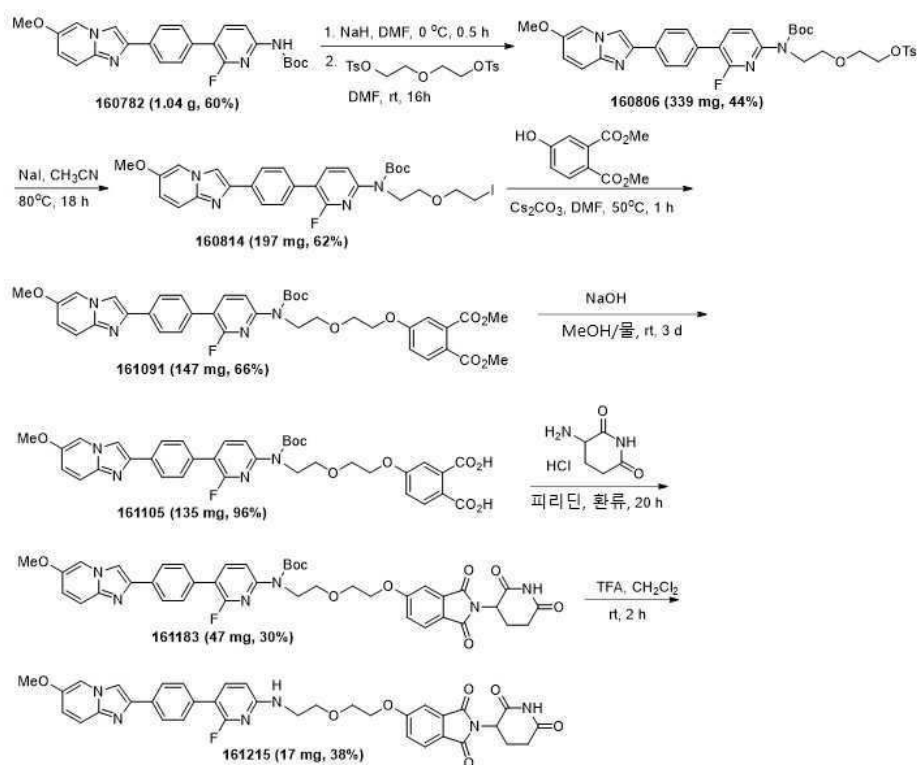
(C) 화합물 161006: MeOH(2mL) 중의 디메틸 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(211 mg, 0.34 mmol)의 용액에 물(2mL) 중의 NaOH(443mg, 11.08mmol)를 가하고, 실온에서 5일 동안 교반했다. 상기 반응물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]프탈산(185mg, 0.31mmol, 92% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0736]

(D) 화합물 161111: 피리딘(3mL) 중의 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]프탈산(67mg, 0.11mmol), 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(20mg, 0.15mmol)의 혼합물을 120℃에서 14시간 동안 가열했다. 용매를 진공으로 제거했다. 잔류물을 DCM에 재용해시키고, 물을 가했다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:100, R_f = 0.19)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(18mg, 0.02mmol, 22% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0737]

실시예 18: 화합물 161215의 합성



[0738]

[0739]

(A) 화합물 160806: 0℃에서 DMF(2mL) 중의 NaH(138mg, 3.45mmol)의 용액에 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(500mg, 1.15mmol)를 가했다.

생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 DMF(3mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(954mg, 2.30mmol)를 가하고, 실온에서 21시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 3:17, R_f = 0.3)로 정제하여 2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(339mg, 0.50mmol, 44% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0740]

(B) 화합물 160814: MeCN(10mL) 중의 2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트(339mg, 0.50mmol) 및 NaI(90mg, 0.60mmol)의 혼합물을 80℃에서 19시간 동안 가열했다. 물에 상기 혼합물을 가하고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:9, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트(197mg, 0.31mmol, 62% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0741]

(C) 화합물 161091: DMF(5mL) 중의 디메틸 4-옥소벤젠-1,2-디카복실레이트(131mg, 0.62mmol), Cs₂CO₃(305mg, 0.93mmol), 3급-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트(197mg, 0.31mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:1, R_f = 0.3)로 정제하여 디메틸 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시카보닐]아미노]-에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(147mg, 0.21mmol, 66% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0742]

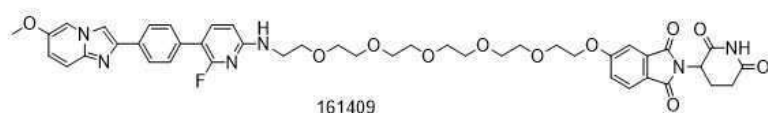
(D) 화합물 161105: MeOH(2mL) 중의 디메틸 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-아미노]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(147mg, 0.21mmol)의 용액에 물(2mL) 중의 NaOH(66mg, 1.65mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반했다. 상기 반응물을 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 중화시켰다. 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]-에톡시]프탈산(135mg, 0.20mmol, 96% 수율)을 백색 고형물로 얻었다.

[0743]

(E) 화합물 161183: 피리딘(2mL) 중의 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]프탈산(135mg, 0.20mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(49mg, 0.29mmol)의 혼합물을 120℃에서 20시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:99, R_f = 0.1)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시-에톡시]에틸]-N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(47mg, 0.06mmol, 30% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

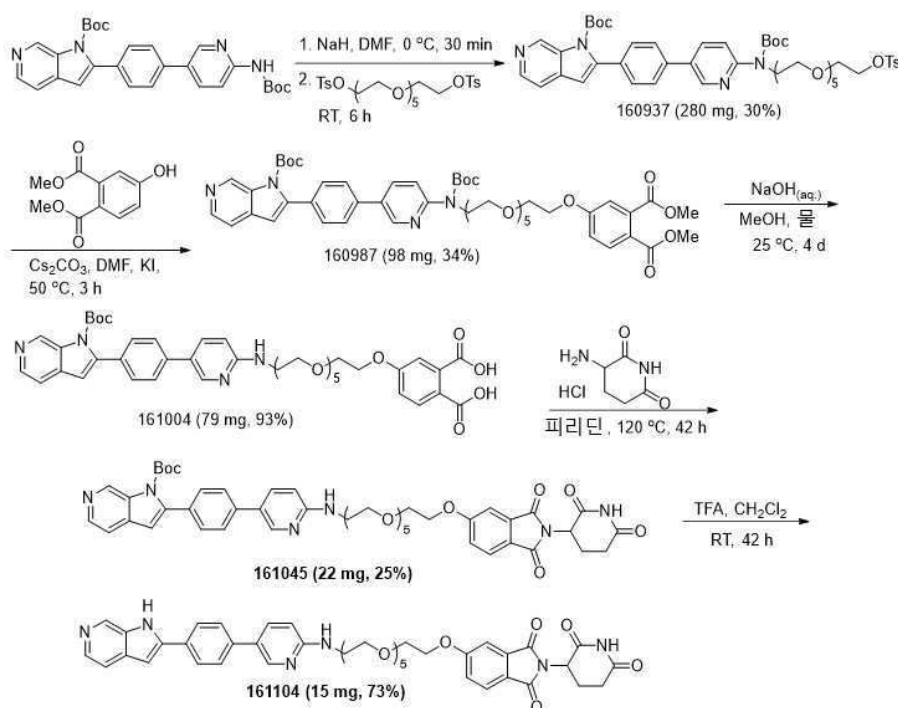
[0744]

(F) 화합물 161215: 0℃에서 DCM(1mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(47mg, 0.06mmol)의 용액에 TFA(1mL, 13mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, NH 실리카겔 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:99, R_f = 0.1)로 정제하여 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(17mg, 0.02mmol, 38% 수율)을 황색 고형물로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 5H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 2).

실시예 19: 화합물 161409의 합성

화합물 161409는 실시예 19와 유사한 방법에 의해 합성될 수 있었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.44-3.58 (m, 20H), 3.34-3.41 (m, 3H), 2.77-2.91 (m, 2H).

실시예 20: 화합물 161104의 합성

(A) 화합물 160937: 0°C에서 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 2-[4-[6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]피리딘-3-일]-페닐]피롤로[2,3-c]-피리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.03mmol)의 용액에 NaH(49mg, 1.23mmol)를 가하고, 실온에서 30분 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(789mg, 1.34mmol)를 가하고, 실온에서 6시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 킨칭하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}:\text{DCM}$ = 1:4, R_f = 0.33)로 정제하여 3급-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐-옥시에톡시]에톡시]-에톡시]-에톡시]-에톡시]에틸-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시-카보닐]아미노]피리딘-3-일]페닐]피롤로-[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트(280mg, 0.31mmol, 30% 수율)를 담황색 오일로 얻었다.

(B) 화합물 160987: DMF(3mL) 중의 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카복실레이트(130.05mg, 0.62mmol), Cs_2CO_3 (303mg, 0.93mmol), 및 3급-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]피리딘-3-일]페닐]피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트(280mg, 0.31mmol)의 용액을 50°C에서 3시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 킨칭하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집했다. 이어서, 고형물을 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}:\text{DCM}$ = 4:1, R_f = 0.32)로 정제하여 디

메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-5-[4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(98mg, 0.10mmol, 34% 수율)를 담황색 오일로 얻었다.

[0753]

(C) 화합물 161004: EtOH(5mL) 중의 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]-5-[4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]-페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(98mg, 0.10mmol)의 용액에 물(5mL) 중의 NaOH(33mg, 0.83mmol)를 가하고, 실온에서 4일 동안 교반했다. 반응물을 DCM(10mL)으로 희석하고, 1N HCl 용액을 사용하여 pH 1로 산성화시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[1-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산(79mg, 0.10mmol, 93% 수율)을 담황색 고형물로 얻었다.

[0754]

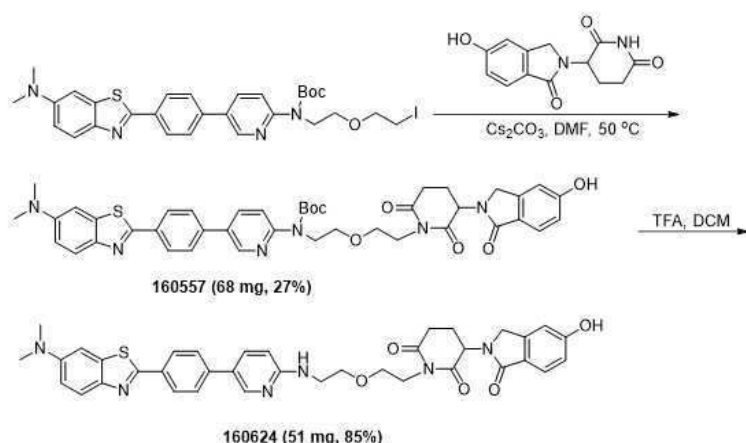
(D) 화합물 161045: 피리딘(3mL) 중의 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[1-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시카보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산(79mg, 0.10mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 HCl(18mg, 0.11mmol)의 혼합물을 120℃에서 42시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 DCM(10mL)에 재용해시키고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH: DCM = 1:19, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)-이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸아미노]피리딘-3-일]페닐]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트(22mg, 0.02mmol, 25% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0755]

(E) 화합물 161104: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸-아미노]피리딘-3-일]페닐]피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트(22mg, 0.02mmol)의 용액에 TFA(0.03mL, 0.36mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 중화시키고, DCM(10mL)으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(15mg, 0.02mmol, 73% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0756]

실시예 21: 화합물 160624의 합성



[0757]

[0758]

화합물 160557: DMF(5mL) 중의 3-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(169mg, 0.65mmol), Cs₂CO₃(317mg, 0.97mmol), 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-아이오다닐에톡시(iodanylethoxy))에틸]카바메이트(209mg, 0.32mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(용매 구배 DCM 중의 0%에서 3% MeOH, R_f = 0.2)로 정제하여 3급-부틸 (5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일)(2-(2-(3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-

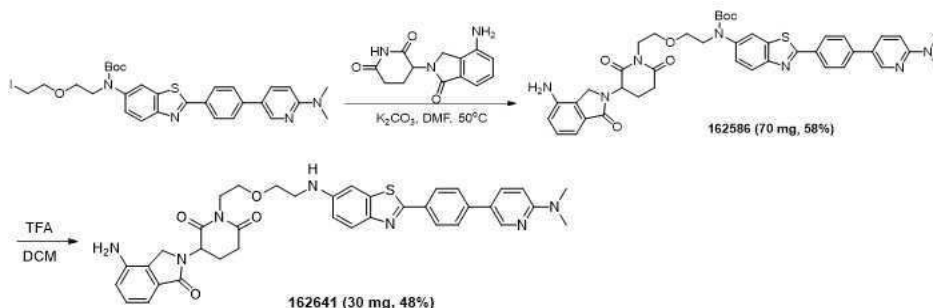
일)에톡시)에틸]카바메이트(68mg, 0.09mmol, 27% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0759]

화합물 160624: 0℃에서 DCM(2mL) 중의 3급-부틸 (5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐)피리딘-2-일)(2-(2-(3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)에톡시)에틸]카바메이트(68mg, 0.09mmol)의 용액에 TFA(1mL, 13.06mmol)를 가하고, 실온에서 6시간 동안 교반했다. 상기 용액을 0℃에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 상기 용액을 DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 건조된 때까지 농축시켜 1-(2-(2-((5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐)피리딘-2-일)아미노)에톡시)에틸)-3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(51mg, 0.07mmol, 85% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0760]

실시예 22: 화합물 162641의 합성



[0761]

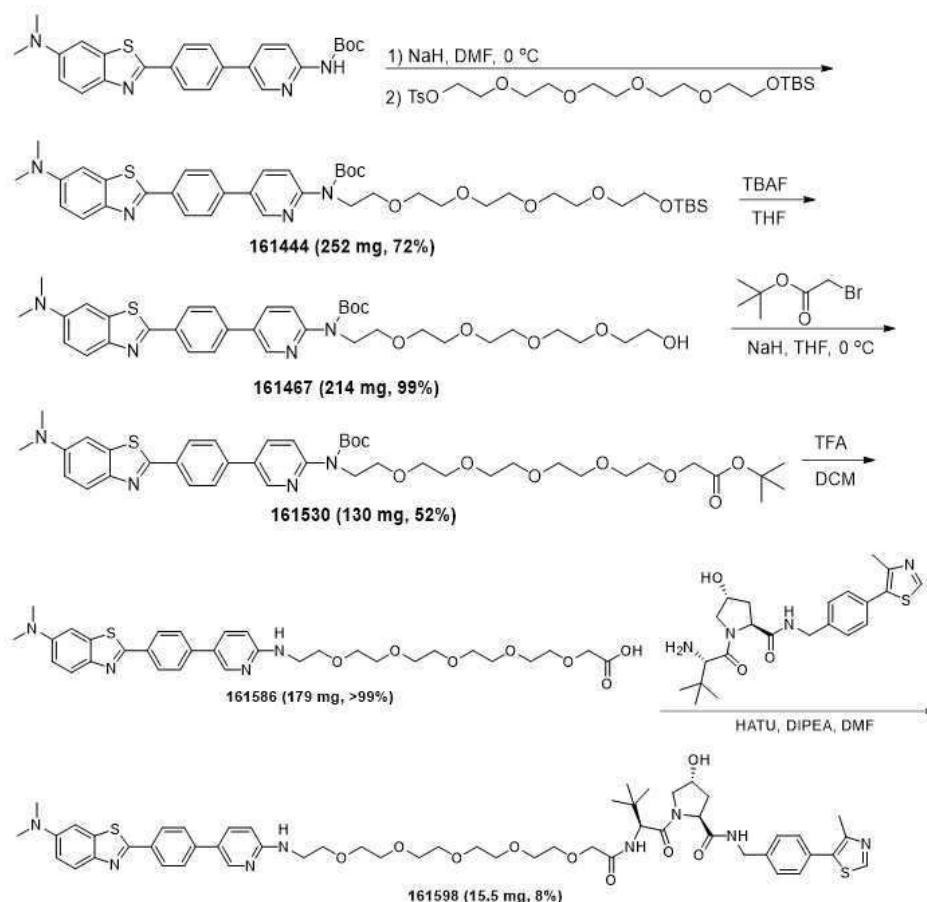
[0762]

화합물 162586: DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]카바메이트(100mg, 0.16mmol)의 용액에 3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(48mg, 0.19mmol) 및 K₂CO₃(101mg, 0.31mmol)을 첨가하고, 80℃에서 3시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-1-일]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(70mg, 0.09mmol, 58% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0763]

화합물 162641: DCM(2mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-1-일]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(70mg, 0.09mmol)의 용액에 TFA(0.1mL, 1.35mmol)를 가하고, 실온에서 20시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-1-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에틸]피페리딘-2,6-디온(30mg, 0.04mmol, 46% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0764] 실시예 23: 화합물 161598의 합성



[0765]

[0766] 화합물 161444: 0°C에서 DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(200mg, 0.45mmol)의 용액에 NaH(43mg, 1.79mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 2-[2-[2-[2-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸 벤젠설포네이트(681mg, 1.34mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 24시간 동안 교반했다. 상기 반응물을 물을 가해 켄칭했다. 생성된 고형물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 7:3, R_f = 0.4)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(252mg, 0.32mmol, 72% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0767]

화합물 161467: THF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(252mg, 0.32mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1M, 1.94mL, 1.94mmol)를 적가하고, 실온에서 19시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(50mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 그리고 건조될 때까지 농축시켜 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(214mg, 0.32mmol, 99% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

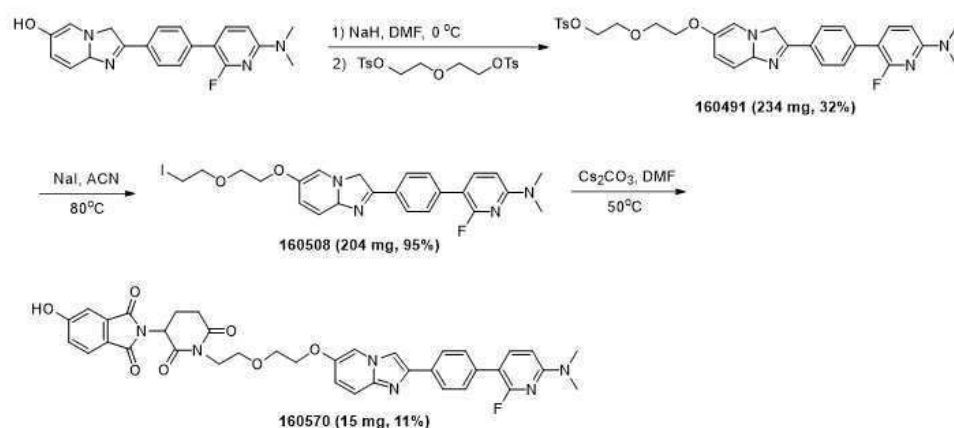
[0768]

화합물 161530: 0°C에서 THF(3mL) 중의 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(214mg, 0.32mmol) 및 3급-부틸 2-브로마노에타노에이트(0.14mL, 0.96mmol)의 혼합물에 NaH(19mg, 0.80mmol)를 가하고, 실온에서 42시간 동안 교반했다. 상기 반응물을 물을 가해 켄칭했다. 상기 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고, 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.35)로 정제하여 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트(130mg, 0.17mmol, 52% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0769] 화합물 161586: DCM(2mL) 중의 3급-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트(130mg, 0.17mmol)의 용액에 TFA(0.38mL, 4.99mmol)를 가하고, 실온에서 22시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 건조될 때까지 농축시켜 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산 TFA 염(179mg, 0.29mmol, >99% 수율)을 오렌지색 오일로 얻었다.

[0770] 화합물 161598: 무수 DMF(3mL) 중의 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아자닐-3,3-디메틸-부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-옥시다닐-피롤리딘-2-카복사아미드(79mg, 0.18mmol), 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산(104mg, 0.17mmol), DIPEA(0.04mL, 0.25mmol) 및 HATU(127mg, 0.33mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 DCM에 용해시키고, 물 및 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 3:100, R_f = 0.32)로 정제하여 rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-옥시다닐-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노일아미노]-3,3-디메틸-부타노일]피롤리딘-2-카복사아미드(16mg, 0.01mmol, 8% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0771] 실시예 24: 160570의 합성 화합물



[0772]

[0773] 화합물 160491: 0°C에서 무수 DMF(4mL) 중의 2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오라닐-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-올(0.43g, 1.24mmol)의 용액에 NaH(0.10g, 2.48mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 무수 DMF(4mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.54g, 3.72mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물(30mL)로 퀀칭하고, DCM(30mL)으로 추출했다. 유기층을 물(30mL) 및 식염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:5, R_f = 0.33)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오라닐-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(234mg, 0.40mmol, 32% 수율)를 오렌지색 고형물로 얻었다.

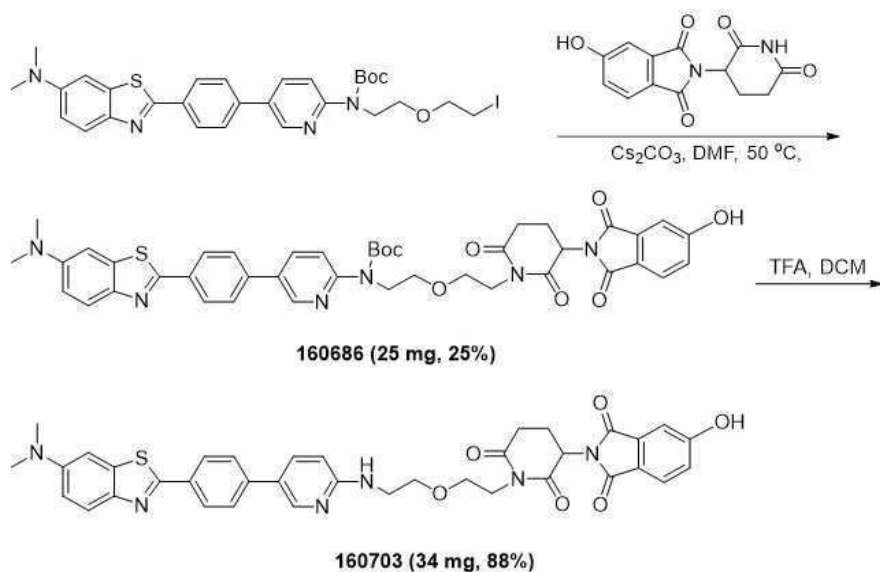
[0774] 화합물 160508: ACN(2mL) 중의 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오라닐-피리딘-3-일]페닐]-3,8a-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(232mg, 0.39mmol) 및 NaI(70mg, 0.47mmol)의 혼합물을 80°C에서 14시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 물(20mL) 및 식염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:10, R_f = 0.20)로 정제하여 6-플루오라닐-5-[4-[6-[2-(2-아이오다닐에톡시]에톡시]-3,8a-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(204mg, 0.37mmol, 95% 수율)을 담황색 고형물로 얻었다.

[0775] 화합물 160570: DMF(3mL) 중의 2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-5-옥시다닐-이소인돌-1,3-디온(101mg, 0.37mmol), Cs₂CO₃(180mg, 0.55mmol) 및 6-플루오라닐-5-[4-[6-[2-(2-아이오다닐에톡시]에톡시]-3,8a-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(101mg, 0.18mmol)의 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열한 후, 실온에서 3일 동안 교반했다. 상기 혼합물을 물과 함께 뺀고, 생성된 침전물을

수집하고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:4, R_f = 0.05)로 정제하여 2-[1-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오라닐-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸]-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-5-옥시다닐-이소인돌-1,3-디온(15mg, 0.02mmol, 11% 수율)을 갈색 고형물로 얻었다.

[0776]

실시예 25: 화합물 160703의 합성



[0777]

[0778]

화합물 160686: DMF(5mL) 중의 2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-5-옥시다닐-이소인돌-1,3-디온(68mg, 0.25mmol), Cs_2CO_3 (121mg, 0.37mmol) 및 3급-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]카바메이트(80mg, 0.12mmol)의 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.2)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥시다닐리텐)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(25mg, 0.03mmol, 25% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0779]

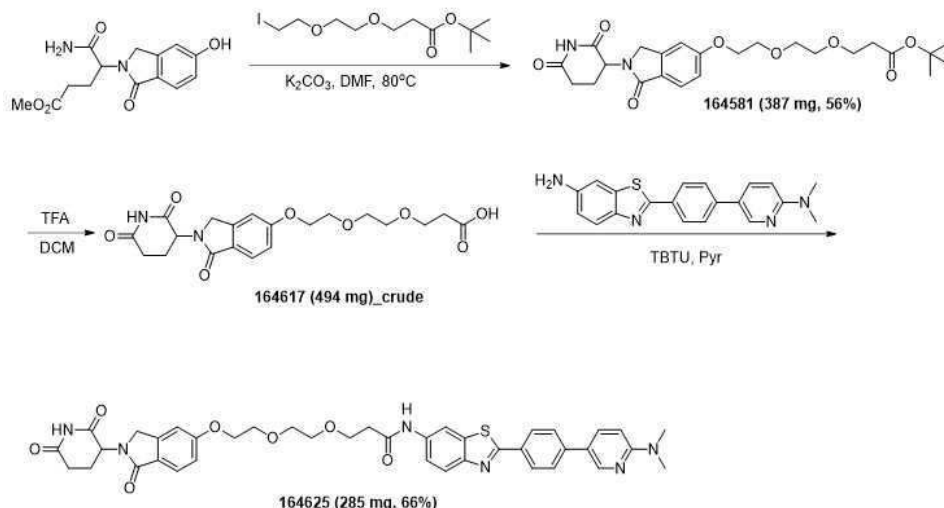
화합물 160703: 0℃에서 DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥시다닐리텐)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트(42mg, 0.05mmol)의 용액에 TFA(0.04mL, 0.53mmol)를 가하고, 실온에서 23시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH 8로 중화시키고, DCM으로 추출했다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 2-[1-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에틸]-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-5-옥시다닐-이소인돌-1,3-디온(34mg, 0.05mmol, 88% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.



[0785] 화합물 161262: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-(2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥시다닐리덴)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸아미노]피리딘-3-일]페닐]피콜로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트(47

mg, 0.06mmol)의 용액에 TFA(0.07mL, 0.96mmol)를 가하고, 실온에서 23시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 생성된 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[[5-[4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온(36mg, 0.05mmol, 82% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0786] **실시예 27: 화합물 164625의 합성**



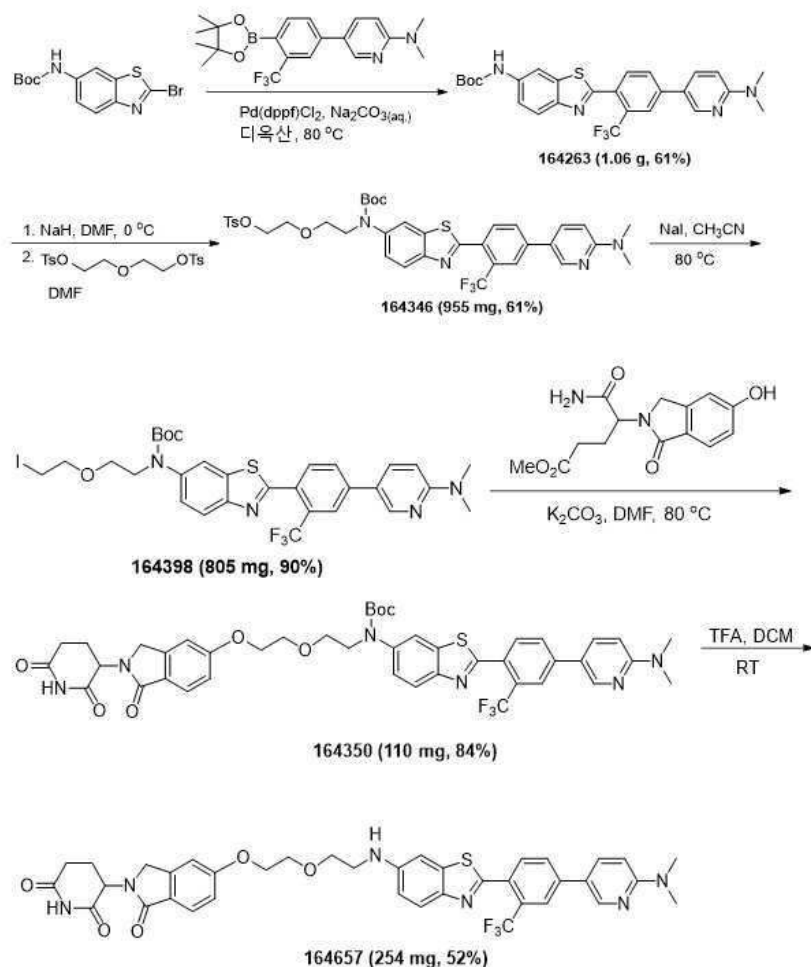
[0787]

[0788] **화합물 164581:** DMF(15mL) 중의 3급-부틸 3-[2-(2-아이오다닐에톡시)에톡시]프로파노에이트(500mg, 1.45mmol), K₂CO₃(602mg, 4.36mmol) 및 메틸 5-아자닐-5-옥시다닐리덴-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(467mg, 1.60mmol)의 혼합물을 80°C에서 7시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 식염수로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.48)로 정제하여 3급-부틸 3-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]프로파노에이트(387mg, 0.81mmol, 56% 수율)를 백색 고형물로 얻었다.

[0789] **화합물 164617:** DCM(10mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]프로파노에이트(387mg, 0.81mmol)의 용액에 TFA(0.62mL, 8.12mmol)를 가하고, 실온에서 15시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 건조될 때까지 농축시켜 3-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]프로판산 TFA 염(494mg, 1.18mmol)을 백색 오일로 얻었다.

[0790] **화합물 164625:** 피리딘(3mL) 중의 3-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]프로판산(346mg, 0.82mmol), TBUTU(352mg, 1.10mmol) 및 2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-아민(190mg, 0.55mmol)의 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:19, R_f = 0.3)로 정제하여 3-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]프로판아미드(285mg, 0.36mmol, 66% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0791] 실시예 28: 화합물 164657의 합성



[0792]

[0793]

화합물 164263: 디옥산(35mL) 중의 3급-부틸 N-(2-브로마닐-1,3-벤조티아졸-6-일)카바메이트(1100mg, 3.34mmol), N,N-디메틸-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-아민(1704mg, 4.34mmol), Pd(dppf)Cl₂(247mg, 0.33mmol) 및 2M Na₂CO₃(aq) 용액(5mL, 10.02mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 80℃에서 16시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과하고, 잔류물을 EtOAc(100mL) 및 물(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:4, R_f = 0.15)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(1.06g, 2.05mmol, 61% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0794]

화합물 164346: 0℃에서 DMF(20mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(1056mg, 2.05mmol)의 용액에 NaH(148mg, 6.16mmol)를 가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 DMF(20mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2.55g, 6.16mmol)를 가하고, 실온에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 0℃에서 물로 킨칭했다. 잔류물을 EtOAc(50mL) 및 물(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.4)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(955mg, 1.26mmol, 61% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0795]

화합물 164398: MeCN(20mL) 중의 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(955mg, 1.26mmol), NaI(378mg, 2.52mmol)의 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 가열했다. 잔류물을 EtOAc(50mL) 및 물

(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.7)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]카바메이트(805mg, 1.13mmol, 90% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[0796]

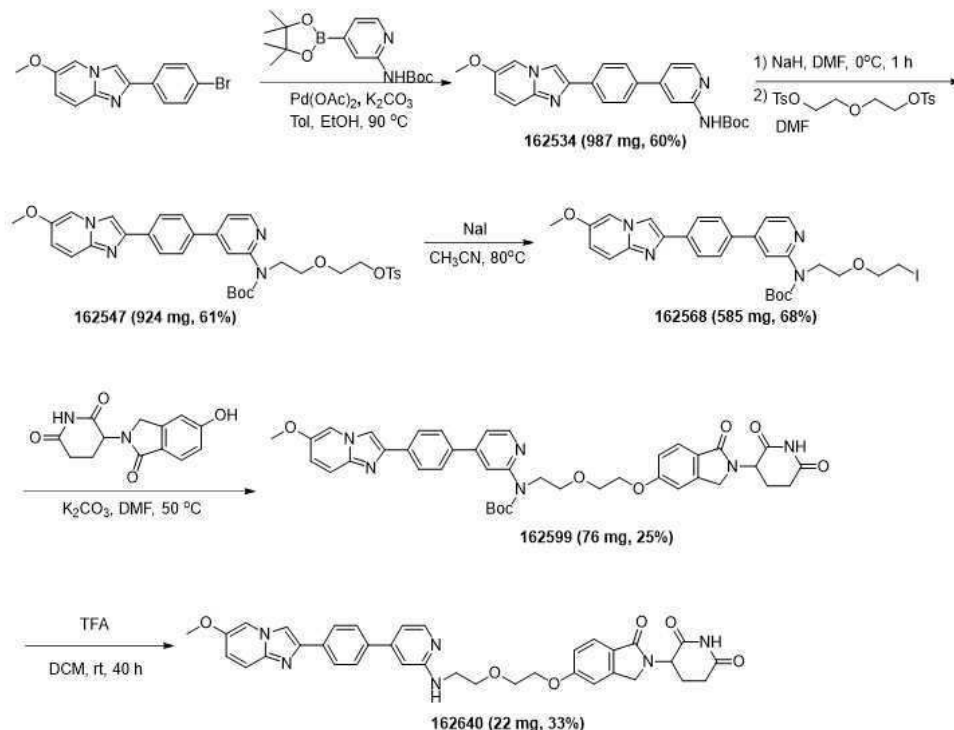
화합물 164350: DMF(2.5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]카바메이트(110mg, 0.15mmol), K₂CO₃(64mg, 0.46mmol), 및 메틸 5-아자닐-5-옥시다닐리텐-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(50mg, 0.17mmol)의 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.4)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(110mg, 0.13mmol, 84% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0797]

화합물 164657: 25℃에서 DCM(10mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(550mg, 0.65mmol)의 용액에 TFA(0.75mL, 9.76mmol)를 가하고, 15시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.58)로 정제하여 3-[6-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(254mg, 0.34mmol, 52% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0798]

실시예 29: 화합물 162640의 합성



[0799]

[0800]

화합물 162534: EtOH(4mL) 및 톨루엔(2.8mL) 중의 3급-부틸 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]카바메이트(1.52g, 4.75mmol), 2-(4-브로모페닐)-6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(1.2g, 3.96mmol), 및 트리페닐포스핀(34.6mg, 0.13mmol)의 용액을 아르곤으로 퍼징한 후, K₂CO₃ 용액(1.75M, 7.92mL, 13.85mmol)을 적가했다. 아르곤 하에 상기 혼합물에 Pd(OAc)₂(87mg, 0.40mmol)를 가하고, 90℃에서 4시

간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 포화 NaHCO_3 용액에 붓고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:4, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(987mg, 2.37mmol, 60% 수율)를 담갈색 고형물로 얻었다.

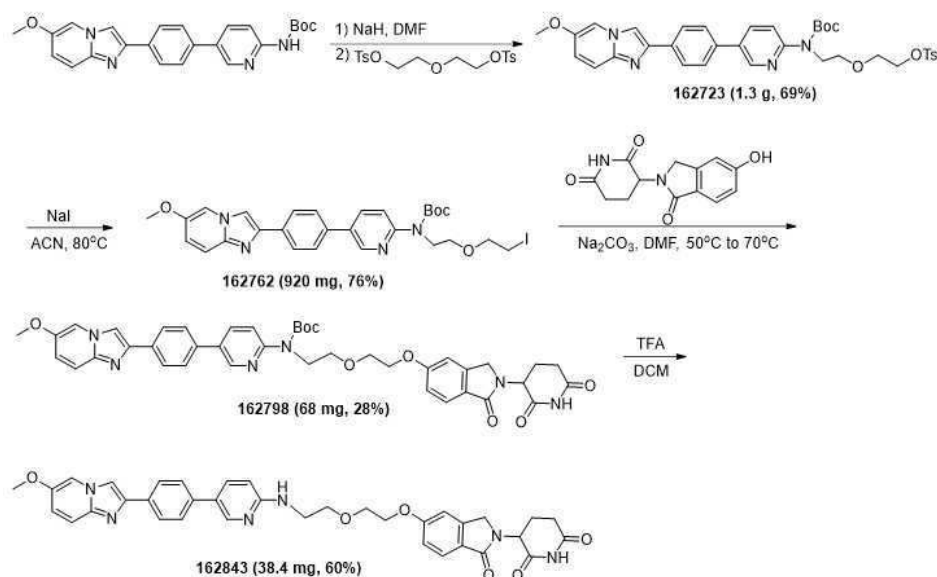
[0801] 화합물 162547: 0°C 에서 DMF(10mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2.86g, 6.90mmol)의 용액에 NaH(368mg, 9.20mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 DMF(10mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2.86g, 6.90mmol)를 가하고, 실온에서 19시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 물을 가해 켄칭하고, DCM으로 희석했다. 생성된 혼합물을 물 및 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 4:1, R_f = 0.4)로 정제하여 2-[2-[[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(924mg, 1.40mmol, 61% 수율)를 오렌지색 오일로 얻었다.

[0802] 화합물 162568: CH_3CN (20mL) 중의 2-[2-[[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(924mg, 1.40mmol) 및 NaI(421mg, 2.81mmol)의 혼합물을 80°C 에서 17시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:100, R_f = 0.19)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(585mg, 0.95mmol, 68% 수율)를 오렌지색 고형물로 얻었다.

[0803] 화합물 162599: DMF(4mL) 중의 3급-부틸 N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(250mg, 0.41mmol), 3-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(212mg, 0.81mmol) 및 K_2CO_3 (169mg, 1.22mmol)의 용액을 50°C 에서 3시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성된 고형물을 여과하여 수집했다. 고형물을 물로 세척하고, 잔류물을 NH 겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 3:100, R_f = 0.33)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(76mg, 0.10mmol, 25% 수율)를 백색 고형물로 얻었다.

[0804] 화합물 162640: DCM(2mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(76mg, 0.10mmol)의 용액에 TFA(0.12mL, 1.53mmol)를 가하고, 38시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 100:3, R_f = 0.35)로 정제하여 3-[6-[2-[2-[[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(22mg, 0.03mmol, 33% 수율)을 담갈색 고형물을 얻었다.

[0805] 실시예 30: 화합물 162843의 합성



[0806]

[0807]

화합물 162723: 0°C에서 DMF(30mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(4.72g, 11.38mmol)의 용액에 NaH(455mg, 11.38mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 DMF(30mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(4.72g, 11.38mmol)를 가하고, 실온에서 추가 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.23)로 정제하여 2-[2-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.3g, 1.97mmol, 69% 수율)를 오렌지색 고형물로 얻었다.

[0808]

화합물 162762: ACN(10mL) 중의 2-[2-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.3g, 1.97mmol) 및 NaI(592mg, 3.95mmol)의 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시키고, 크로마토그래피(MeOH: DCM = 1: 100, R_f = 0.19)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]-N-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(920mg, 1.50mmol, 76% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

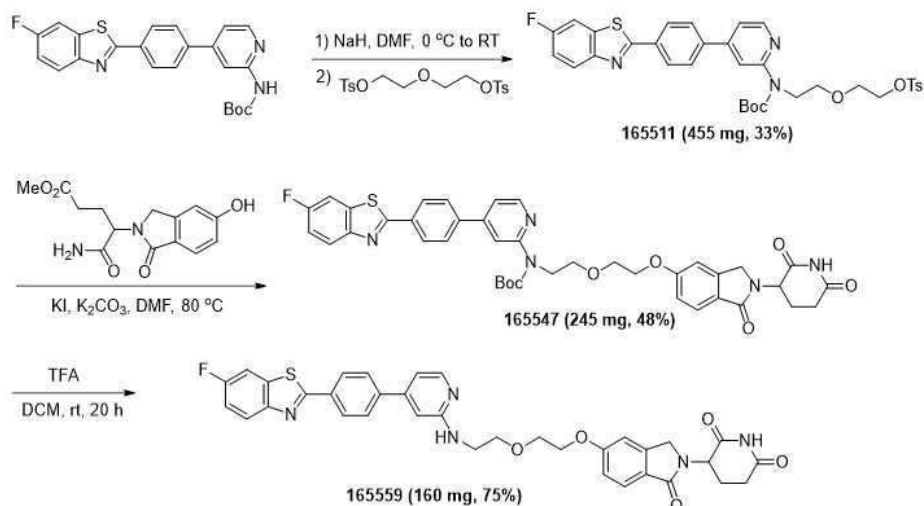
[0809]

화합물 162798: DMF(4mL) 중의 3급-부틸 N-[2-(2-아이오다닐에톡시)에틸]-N-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(200mg, 0.33mmol), 3-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(169mg, 0.65mmol) 및 Na₂CO₃(103mg, 0.98mmol)의 혼합물을 50°C에서 37시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, NH 젤 컬럼 크로마토그래피(MeOH: DCM = 1:100, R_f = 0.21)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(68mg, 0.09mmol, 28% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0810]

화합물 162843: DCM(2mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(68mg, 0.09mmol)의 용액에 TFA(0.07mL, 0.9100mmol)를 가하고, 실온에서 48시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 DCM(3mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃(aq.) 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 침전물을 수집하고, DCM으로 세척하여 3-[6-[2-[2-[2-[5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(38mg, 0.05mmol, 59% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0811] 실시예 31: 화합물 165559의 합성



[0812]

[0813] 화합물 165511: DMF(10mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2567mg, 6.19mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, NaH(248mg, 6.19mmol)를 가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(2567mg, 6.19mmol)를 가하고, 실온에서 17시간 동안 교반했다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물을 가해 켄칭했다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 10:1, R_f = 0.3)로 정제하여 2-[2-[[4-[4-(6-플루오라닐-1,3-벤조티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(455mg, 0.68mmol, 33% 수율)를 백색 고형물로 얻었다.

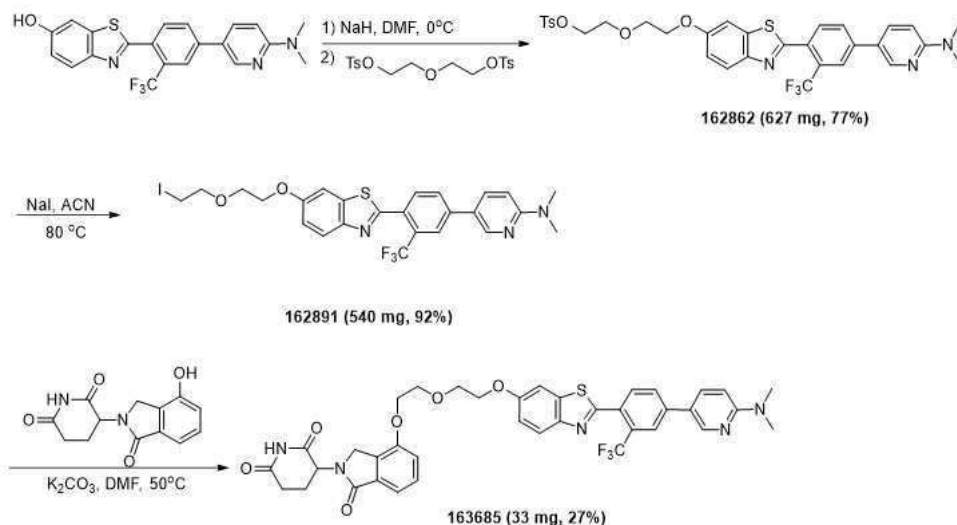
[0814]

화합물 165547: DMF(6mL) 중의 메틸 5-아자릴-5-옥시다닐리덴-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(220mg, 0.75mmol), K₂CO₃(284mg, 2.06mmol), KI(11mg, 0.07mmol) 및 2-[2-[[4-[4-(6-플루오라닐-1,3-벤조티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(455mg, 0.69mmol)의 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고, 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM= 1:20, R_f = 0.4)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-플루오라닐-1,3-벤조티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(245mg, 0.33mmol, 48% 수율)를 백색 고형물로 얻었다.

[0815]

화합물 165559: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-플루오라닐-1,3-벤조티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(245mg, 0.33mmol)의 용액에 TFA(0.38mL, 4.89mmol)를 가하고, 실온에서 20시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 상기 혼합물을 물로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.3)로 정제하여 3-[6-[2-[2-[[4-[4-(6-플루오라닐-1,3-벤조티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(160mg, 0.24mmol, 75% 수율)을 백색 고형물로 얻었다.

[0816] 실시예 32: 화합물 163685의 합성



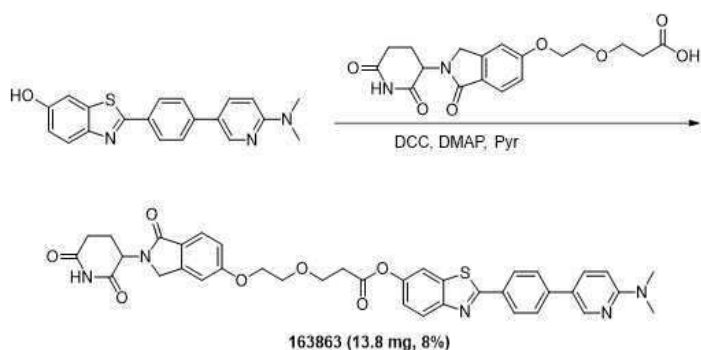
[0817]

[0818] 화합물 162862: 0°C에서 무수 DMF(12mL) 중의 2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-올(516mg, 1.24mmol)의 용액에 NaH(149mg, 3.72mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 무수 DMF(12mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1543mg, 3.72mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 18시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 물(50mL)에 붓고, DCM(50mL)으로 추출했다. 유기층을 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(R_f = 0.51, EtOAc:DCM = 1:9)로 정제하여 2-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]옥시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(627mg, 0.95mmol, 77% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0819] 화합물 162891: ACN(10mL) 중의 2-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]옥시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(627mg, 0.95mmol) 및 NaI(286mg, 1.91mmol)의 혼합물을 80°C에서 17시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물(20mL)을 가하고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 5-[4-[6-[2-(2-아이오다닐에톡시)에톡시]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(540mg, 0.88mmol, 92% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0820] 화합물 163685: DMF(5mL) 중의 5-[4-[6-[2-(2-아이오다닐에톡시)에톡시]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민(100mg, 0.16mmol), 3-(7-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(85mg, 0.33mmol) 및 K₂CO₃(68mg, 0.49mmol)의 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.45)로 정제하여 3-[7-[2-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]옥시]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(33mg, 0.04mmol, 25% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

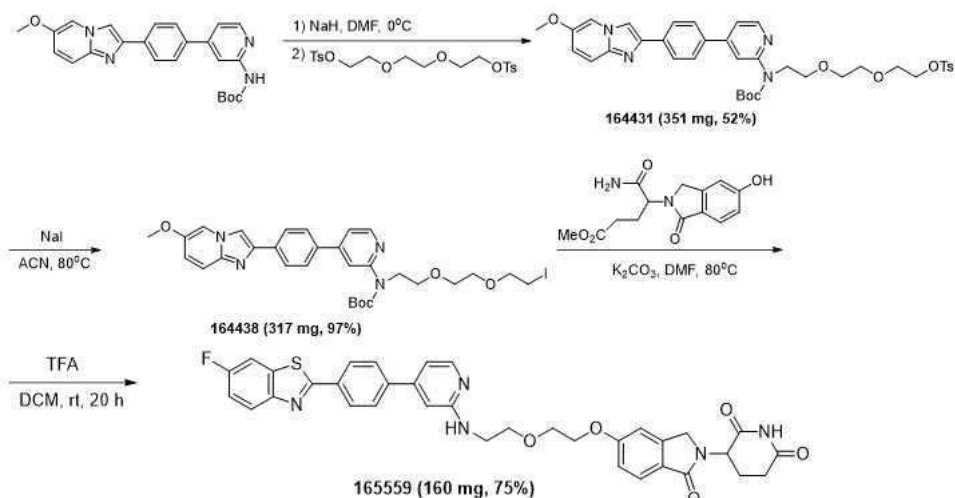
[0821] 실시예 33: 화합물 163863의 합성



[0822]

[0823] 화합물 163863: 피리딘(2mL) 중의 2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-올(166mg, 0.48mmol), 3-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]프로판산(90mg, 0.24mmol), DMAP(3mg, 0.02mmol) 및 DCC(52mg, 0.25mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 DCM(10mL)에 재용해시키고, 물(5mL) 및 식염수(5mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피($\text{MeOH}:\text{DCM} = 5:100$, $R_f = 0.14$)로 정제하여 2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일] 3-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]프로판오에이트(14mg, 0.02mmol, 8% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0824] 실시예 34: 화합물 164484의 합성



[0825]

[0826] 화합물 164431: 무수 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(400mg, 0.96mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, NaH(115mg, 2.88mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 무수 DMF(10mL) 중의 2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(1321mg, 2.88mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 17시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 물(30mL)로 켄칭하고, DCM(30mL)으로 추출했다. 유기층을 식염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피($\text{EtOAc}:\text{DCM} = 1:4$, $R_f = 0.4$)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(350mg, 0.50mmol, 52% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0827]

화합물 164438: ACN(10mL) 중의 2-[2-[2-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(350mg, 0.50mmol) 및 NaI(149mg, 1.00mmol)의 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3급-부틸 N-[2-[2-(2-아이오다닐에톡시)에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-

일]카바메이트(317mg, 0.48mmol, 97% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0828]

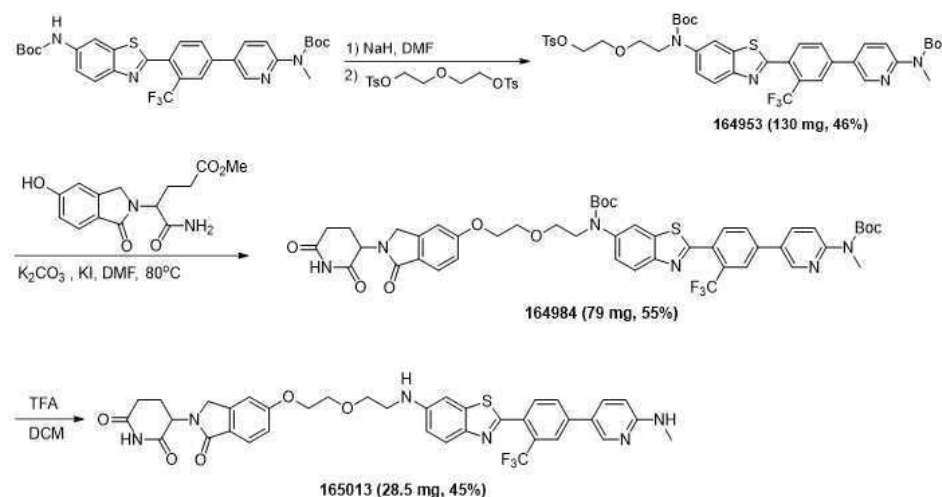
화합물 164465: DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-(2-아이오다닐에톡시)에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(100mg, 0.15mmol), K_2CO_3 (63mg, 0.46mmol) 및 메틸 5-아자닐-5-옥시다닐리텐-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(49mg, 0.17mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열했다. 상기 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 3:100, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(63mg, 0.08mmol, 52% 수율)를 백색 고형물로 얻었다.

[0829]

화합물 164484: DCM(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리텐-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(63mg, 0.08mmol)의 용액에 TFA(0.09mL, 1.19mmol)를 가하고, 실온에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 상기 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석하고, 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3-[6-[2-[2-[2-[4-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(52mg, 0.07mmol, 89% 수율)을 담갈색 고형물로 얻었다.

[0830]

실시예 35: 화합물 165013의 합성



[0831]

[0832]

화합물 164953: 0℃에서 무수 DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-메틸-N-[5-[4-[6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-일]카바메이트(200mg, 0.33mmol)의 용액에 NaH(40mg, 1.00mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 무수 DMF(5mL) 중의 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(414mg, 1.00mmol)를 가하고, 동일한 온도에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 물(30mL)로 켄칭하고, DCM(30mL)으로 추출했다. 유기층을 물(30mL) 및 식염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:9, R_f = 0.4)로 정제하여 2-[2-[2-[4-[6-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(130mg, 0.15mmol, 46% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0833]

화합물 164984: DMF(5mL) 중의 메틸 5-아자닐-5-옥시다닐리텐-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(50mg, 0.17mmol), K_2CO_3 (64mg, 0.46mmol), KI(2.56mg, 0.02mmol) 및 2-[2-[2-[4-[6-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(130mg, 0.15mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM(5mL)으로 희석하고, 0℃로 냉각시키고, 물(5mL)을 적가했다. 상기 혼합물을 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 추

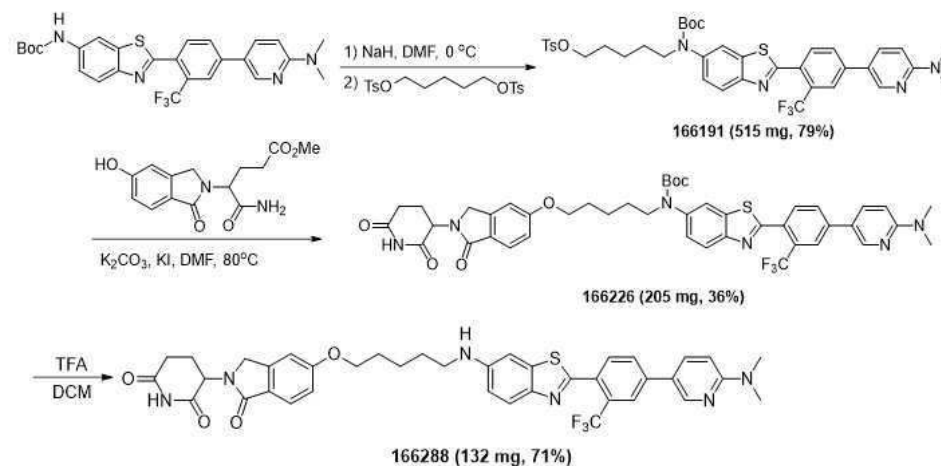
출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM= 3:100, Rf = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(79mg, 0.08mmol, 55% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[0834]

화합물 165013: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-[메틸-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(79mg, 0.08mmol)의 용액에 TFA(0.1mL, 1.27mmol)를 가하고, 실온에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 상기 혼합물을 DCM(20mL)으로 희석하고, 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 추출했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 3:100, Rf = 0.2)로 정제하여 3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(29mg, 0.04mmol, 45% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0835]

실시예 36: 화합물 166288의 합성



[0836]

[0837]

화합물 166191: 0°C에서 DMF(8mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(447mg, 0.87mmol)의 용액에 NaH(63mg, 2.61mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, DMF(8mL) 중의 5-(4-메틸페닐)설포닐옥시펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(1075mg, 2.61mmol)를 가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 물을 가해 채웠다. 잔류물을 DCM(50 mL) 및 물(50mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 9:1, Rf = 0.52)로 정제하여 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(515mg, 0.68mmol, 79% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0838]

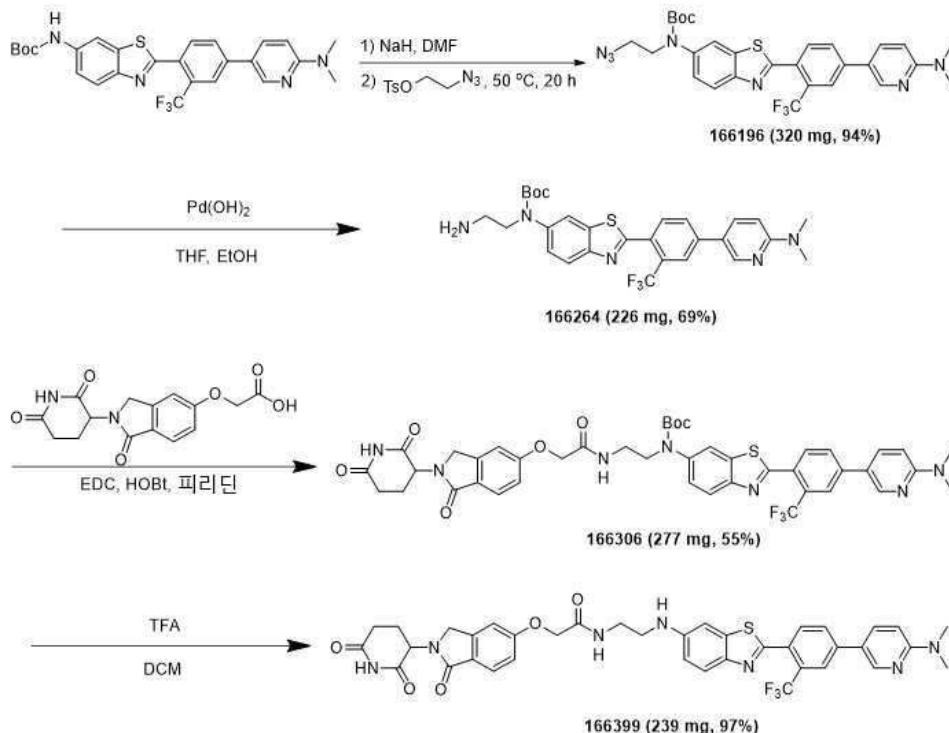
화합물 166226: DMF(8mL) 중의 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(514mg, 0.68mmol), K₂CO₃(282mg, 2.04mmol), KI(11mg, 0.07mmol), 및 메틸 5-아자닐-5-옥시다닐리덴-4-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)펜타노에이트(219mg, 0.75mmol)의 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 80°C로 6시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 DCM(5mL)으로 희석하고, 0°C로 냉각시키고, 물(5mL)을 적가했다. 상기 혼합물을 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, Rf = 0.55)로 정제하여 3급-부틸 N-[5-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(205mg, 0.24mmol, 36% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0839]

화합물 166288: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 N-[5-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티

아졸-6-일]카바메이트(205mg, 0.24mmol)의 용액에 TFA(0.28mL, 3.65mmol)를 가하고, 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 3-[6-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]펜톡시]-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(132mg, 0.17mmol, 71% 수율)을 황색 고형물로 얻었다.

[0840] 실시예 37: 화합물 166399의 합성



[0841]

[0842] 화합물 166196: DMF(5mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(300mg, 0.58mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, NaH(56mg, 2.33mmol)를 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, DMF(5mL) 중의 2-아지도에틸 4-메틸벤젠설포네이트(281mg, 1.17mmol)를 가하고, 50℃에서 20시간 동안 가열했다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(5mL)을 가했다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:DCM = 1:20, R_f = 0.6)로 정제하여 3급-부틸 N-(2-아지도에틸)-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(320mg, 0.55mmol, 94% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0843]

화합물 166264: THF(5mL)/EtOH(5mL) 중의 3급-부틸 N-(2-아지도에틸)-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(341mg, 0.58mmol)의 용액에 Pd(OH)₂(1701mg, 1.61mmol)를 가하고, 1기압의 H₂ 하에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc = 20:1, R_f = 0.15)로 정제하여 3급-부틸 N-(2-아자닐에틸)-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(226mg, 0.41mmol, 69% 수율)를 담황색 고형물로 얻었다.

[0844]

화합물 166306: 피리딘(6mL) 중의 3급-부틸 N-(2-아자닐에틸)-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(326mg, 0.59mmol), 2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에탄산(372mg, 1.17mmol), EDC(280mg, 1.46mmol) 및 HOBT(198mg, 1.46mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc(100mL)에 재용해시키고, 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.3)로 정제하여 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비

스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에타노일아미노]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(277mg, 0.32mmol, 55% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0845] 화합물 166399: DCM(3mL) 중의 3급-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]에타노일아미노]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트(277mg, 0.32mmol)의 용액에 TFA(0.37mL, 4.85mmol)를 가하고, 실온에서 23시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 잔류물을 DCM(20mL) 및 물(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(10mL) 및 식염수(10mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 2-[[2-[2,6-비스(옥시다닐리덴)피페리딘-3-일]-1-옥시다닐리덴-3H-이소인돌-5-일]옥시]-N-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에틸]에탄아미드(239mg, 0.30mmol, 93% 수율)를 황색 고형물로 얻었다.

[0846] 실시예 38: 알파-시누클레인 경쟁적 결합 검정

[0847] (A) 재조합 야생형 인간 α-시누클레인의 발현 및 정제: 0.5mM IPTG를 사용하여 전장 α-시누클레인 발현 플라스미드로 형질전환된 박테리아에 의한 야생형 인간 α-시누클레인의 생산을 유도했다. 16℃에서 20시간 동안 진탕시킨 후, 세포 펠렛을 용해 버퍼(10mM Tris, 1mM EGTA, 0.75mM NaCl, 1mM PMSF, pH 7.5)에 재현탁시키고, 초음파처리에 의해 용해시킨 후 원심분리(6000g, 30분, 4℃)했다. 이어서, 상청액을 5분마다 수동으로 교반하면서 95℃에서 15분 동안 끓인 후 원심분리(6000g, 30분, 4℃)했다. 상청액을 (10mM Tris, 1mM EGTA, 50mM NaCl, pH 7.5) 버퍼로 투석하고, 농축기로 농축시켰다. 수집된 샘플을 Superdex200 컬럼에 로딩하고, 통과 분획을 Q-HP 컬럼에 로딩했다. α-시누클레인 용출액이 포함된 수집된 분획을 모아서 농축하고 -80℃에 보관했다.

[0848] (B) 응집된 α-시누클레인의 제조: PBS 버퍼(pH 7.4) 중의 α-시누클레인 5mg/mL를 튜브에 넣어 37℃에서 진탕 (700rpm)하면서 5 내지 10일 동안 인큐베이션했다.

[0849] (C) 시험관내 형광측정 α-시누클레인 결합 검정: 2 μM α-시누클레인을 96웰 플레이트에서 연속 희석된 화합물 (3배 연속 희석, 10 μM에서 0.001 μM)과 함께 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 형광 강도는 마이크로플레이트 분광계로 판독되었다. 화합물 Kd 값은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다: $Y = B_{max} * X / (Kd + X)$, 이때 X는 화합물의 농도이고; Y는 (화합물 + α-시누클레인) - (화합물 + DMSO)의 형광 신호이며; B_{max}는 최대 신호이다.

[0850] (D) PBB5 경쟁 검정: 2 μM의 α-시누클레인을 0.26 μM 2-(4-(2-(메틸아미노)피리딘-5-일)-1,3-부타디엔-1-일)벤조티아졸-6-올(PBB5)과 함께 인큐베이션하고, 연속 희석된 화합물(3배 연속 희석, 10 μM에서 0.001 μM)을 96 웰 플레이트에 넣고 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. PBB5의 형광 강도(여기/방출 = 530/690nm)를 마이크로플레이트 분광계로 판독했다. 경쟁 비율은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다: $(Max - \text{화합물 단독 웰}) / (Max - Min) * 100\%$, 이때 Max = (α-시누클레인 + PBB5) 신호 - (버퍼 + PBB5) 신호; Min = (버퍼 + PBB5) 신호. 각 화합물의 IC₅₀ 값은 "4 파라미터 로지스틱 모델 또는 S자형 용량-반응 모델": $Y = \text{하단} + (\text{상단} - \text{하단}) / (1 + (IC_{50}/X)^{HillSlope})$ 을 사용하여 GraphPad Prism 소프트웨어로 계산되었다.

[0851] [표 2B]

PBB5 와의 경쟁 검정

화합물	Ex/Em (nm)	Kd (μM)	PBB5 (μM)
165825	340/480	ND	>10
166099	350/500	5.63	0.04
165802	335/435	2.44	>10
166124	345/545	0.34	0.03
166330	370/500	0.59	2.6
177032	350/480	0.06	ND
177033	350/480	0.65	0.63
180944	345/475	0.43	0.61
163123	340/480	0.26	>10
166965	305/485	0.22	10
166123	340/480	0.48	0.41

[0852]

[0853] 실시예 39: α-시누클레인 응집체 분해에 대한 시험관내 검정

[0854] ReNcell VM α-시누클레인 응집 검정은 Charles River Laboratories(CRL)에서 수행되었다. ReNcell VM은 뇌의 배쪽 중뇌(ventral mesencephalon) 영역에서 유래된 불멸의 인간 신경 전구 세포주이다. ReNcell VM 세포는 성장 특징, 최종 분화 뉴런으로의 분화 잠재력, 및 아데노바이러스 형질도입에 대한 편의성(amenability)을 기반으로 α-시누클레인 응집 검정을 위한 시험관내 세포 모델로 선택되었다. 응집된 인간 야생형 α-시누클레인은 아데노바이러스 전달(adenoviral delivery)을 통해 과발현되었다. 응집된 α-시누클레인은 면역세포화학을 사용하여 응집체 선택성 항-α-시누클레인 항체 MJFR14로 검출되었고; 총 α-시누클레인 수준은 Syn205(α/β-시누클레인 특이적 항체)로 검출되었다.

[0855] ReNcell VM α-시누클레인 응집 검정은 α-시누클레인 응집체를 분해할 수 있는 화합물을 식별하기 위한 화합물 스크리닝에 적용되었다. 구체적으로, 아데노바이러스로 형질도입된 ReNcell VM 세포를 시험 화합물(연속 희석됨)로 24시간 동안 처리한 후 고정시킨 다음, ReNcell 면역세포화학을 위해 Syn205 및 MJFR14로 염색하여 처리하였다. 응집된(MJFR14) 및 전체 α-시누클레인(Syn205)에 대한 면역반응성은 면역세포화학적 이미지에서 면역활성 영역의 고함량 기반 분할(high content-based segmentation)을 사용하여 정량화되었고(IN Cell 2200(GE Healthcare)에 따라 수행됨), 이어서 면역형광 강도를 정량화했다(IN Cell Developer Toolbox 소프트웨어를 사용하여 CRL이 개발한 알고리즘에 의해 수행됨).

[0856] 100종이 넘는 화합물 세트를 MJFR14 면역반응성의 억제에 대해 테스트했다. 도 1은 분화된 ReNcell VM 세포에서 핵 수(잔존 세포 %) 측정과 함께 응집된 α-시누클레인 종의 고함량 기반 정량화를 보여준다. 결과는 각각 시험 화합물 166362, 170357, 162640 및 180948을 사용한 24시간 처리가 MJFR14 면역반응성의 농도 의존적 억제를 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 감소된 α-시누클레인 응집을 나타낸다. 그래프의 각 패널에는 백분율 효과 (percentage effect, PE) 및 잔존 세포(%)에 대한 정규화된 데이터가 표시된다.

[0857] 백분율 효과(PE): BLANK(0.1% DMSO)와 비교한 억제.

[0858] $PE = 100 - (\text{화합물의 신호} / \text{평균 신호 BLANK}) \times 100$

[0859] 화합물 유발 세포독성(% 잔존 세포)

[0860] 잔존 세포 % = (화합물의 핵 수/BLANK의 평균 핵 수) x 100

[0861] 도 2a 내지 2d는 비히클(0.1% DMSO) 및 시험 화합물 132168, 166362 및 170357로 처리되고 MJFR14로 면역염색된 세포의 대표적인 면역세포화학적 이미지를 나타낸 것으로, 이는 화합물 132168 및 166362로 처리한 후 α-시누클레인 발현 감소를 보여준다. 결과에 따르면, 화합물 132168 및 166362를 각각 사용한 6일 처리가 MJFR14 면역반응성의 명확한 억제를 유도했음을 입증하였고, 이는 화합물 132168 및 166362가 α-시누클레인 응집을 효과

적으로 감소시킨다는 것을 나타낸다.

[0862] 화합물의 일부 구현예를 ReNcell VM α-시누클레인 응집 검정에서 평가하였다. 결과는 표 3A에 요약되어 있다.

[0863] [표 3A]

화합물	활성
159985	A
160273	C
160313	A
170350	B
161177	A
160219	A
170351	B
170352	A
161103	A
161111	A
170353	A
170354	C
170355	A
170356	A
170357	C
160624	A
170358	A
170450	A

[0864]

170451	A
162641	A
162640	C
177031	A
177032	A
177033	A
177036	A
177037	B
177038	A
177039	A
170742	A
163123	A
184605	A
163365	C
180948	D
189149	A
180950	A
174251	A
175552	A
190753	A
137955	A
132560	A
185563	A
133065	A
138266	A
132168	C
129071	A
127973	C
123374	A
129975	A
138876	B
130177	A
133678	A
161247	A
161598	A
178884	A
177685	A
180187	A
165554	A
165802	A
165824	A

[0865]

165810	A
165950	A
165954	A
165952	A
166099	A
166330	A
166362	B

[0866]

[0867]

참조:

[0868]

A는 10 μ M 초과 DC₅₀을 나타냄

[0869]

B는 0.9 내지 10 μ M의 DC₅₀을 나타냄

[0870]

C는 0.01 내지 0.9 μ M의 DC₅₀을 나타냄

[0871]

D는 0.01 μ M 미만의 DC₅₀을 나타냄

[0872]

DC₅₀은 α -시누클레인 응집체의 50%가 분해된 농도를 나타냄.

[0873]

실시예 40: α -시누클레인 응집체 분해에 대한 생체내 검증

[0874]

3개월령의 수컷 형질전환 Line61 마우스를 연구에 사용하였다. 마우스에게 화합물 132168(25mpk)을 정맥내 주사를 통해 1회 처리했다. 처리 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 혈장 및 뇌 샘플을 수집했다. 심장 천자를 통해 MiniCollect® 0.5mL K2EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산칼륨) 튜브에 혈액 샘플을 수집했다. 혈액 샘플을 실온(22°C)에서 10분 동안 3000 x g로 원심분리했다. 혈장을 미리 라벨링된 1.5ml LoBind 에펜도르프 튜브(2개 분취량, 각각 약 75 μ l)로 옮기고, 드라이아이스에서 동결시킨 후 분석할 때까지 -80°C에서 보관했다. 뇌 샘플의 경우, 수집 전에 0.9% 식염수로 관류를 수행했다. 뇌의 무게를 측정하고, 냉각된 표면에서 반절하여 무게를 측정하고 급속 냉동시켰다. 반절된 뇌(hemibrain)는 가용성 및 불용성 분획에서 인간 α -시누클레인의 WES 시스템 분석에 사용되었다. 화합물 132168로 처리할 때, 불용성 α -시누클레인 분획은 DMSO 비히클 대조군과 비교하여 30% 감소하며, 이는 불용성 α -시누클레인 응집체의 감소를 반영한다. 결과는 도 3에 나와 있다.

[0875]

실시예 41: 생체내 약동학 연구

[0876]

본 개시의 화합물이 혈액 뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 예시 화합물 132168을 약동학 연구에서 마우스에게 투여했다(10mg/kg 및 25mg/kg, 정맥내).

[0877]

동물 사육: 마우스를 시간당 15회 환기, 하루 12시간 조명, 온도 20°C 내지 24°C, 및 습도 40% 내지 70%의 동물실 환경에 수용했다. 연구 시작 전에 연구실을 소독하고 깨끗히 닦아 냈으며, 연구를 수행하는 동안 각 투여 또는 샘플링 후에 작업 공간을 깨끗히 닦아 냈다. 모든 동물은 연구 기간 동안 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 동물은 인증된 설치류 식단과 물을 자유롭게 섭취할 수 있었다. 식단의 영양 성분과 오염물질 수준, 물의 불순물과 오염물질은 제3의 기관에서 모니터링했다. 동물의 건강 상태는 허용된 동물 사육 절차(accepted animal husbandry procedure)에 따라 평가되었으며, 실험 사용에 적합한 것으로 간주되었다.

[0878]

샘플 수집 및 처리: 이소플루란으로 마취한 상태에서 안면 또는 심장 천자를 통해 모든 동물로부터 약 110 μ L의 전혈을 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 에틸렌디아민테트라아세트산칼륨(K2EDTA)을 함유한 시험관에 수집했다. 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 뇌 샘플을 수집했다. 뇌를 수집하기 전에 심장 천자를 통해 미리 냉각된 식염수로 관류를 수행할 것이다. 혈액 샘플을 4°C에서 5분 동안 2000g으로 원심분리한 후 상청액을 새 튜브에 옮겨 혈장 샘플을 얻었다. 모든 혈장 및 뇌 샘플은 분석할 때까지 약 -70°C에서 보관되었다.

[0879]

생분석 방법 개발: 직렬 질량 분석법(LC-MS/MS) 기반 방법을 사용하는 액체 크로마토그래피를 사용하여 혈장 및 뇌 샘플 내 화합물의 농도를 결정했다.

[0880]

결과: PK 파라미터를 표 4에 요약했다. 화합물 132168은 짧은 시간 내에 BBB를 침투할 수 있었다.

표 4

화합물 132168의 생체내 약동학 프로파일

	혈장		뇌	
투여량 (mg/kg)	10	25	10	25
AUC _{last} (hr*ng/mL)	17780	48660	1330	4069
T _{1/2} (h)	2.87	2.12	5.88	NA
C _{max} (ng/mL)	-	-	319	581
T _{max} (h)	-	-	0.5	4

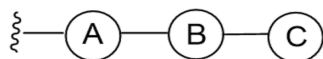
[0881]

특정 구현에는 다음과 같다:

[0882]

- [0883] 구현예 1. 시누클레인병증의 치료가 필요한 대상체에서 시누클레인병증을 치료하는 방법으로서,
- [0884] 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 방법:
- [0885] [화학식 A]
- [0886] EBM-L-SBM
- [0887] 상기 화학식 A에서,
- [0888] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [0889] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;
- [0890] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:
- [0891] 
- [0892] 상기 화학식에서,
- [0893]  는 L에 공유결합되어 있고;
- [0894] (i)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는
- [0895] (ii)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.
- [0896] 구현예 2. α -시누클레인 응집을 줄이는 것이 필요한 대상체에서 α -시누클레인 응집을 줄이는 방법으로서,
- [0897] 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 방법:
- [0898] [화학식 A]
- [0899] EBM-L-SBM
- [0900] 상기 화학식 A에서,
- [0901] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [0902] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[0903] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0904]

[0905] 상기 화학식에서,

[0906] (A)는 L에 공유결합되어 있고;

[0907] (i) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

[0908] (ii) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

[0909] 구현예 3. 루이소체를 줄이는 것이 필요한 대상체에서 루이소체를 줄이는 방법으로서,

[0910] 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 방법:

[0911] [화학식 A]

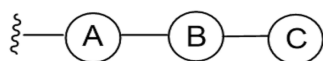
[0912] EBM-L-SBM

[0913] 상기 화학식 A에서,

[0914] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

[0915] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[0916] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0917]

[0918] 상기 화학식에서,

[0919] (A)는 L에 공유결합되어 있고;

[0920] (i) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개

의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) **(A)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; **(B)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; **(C)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

구현예 4. 시누클레인병증을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그의 용도:

[화학식 A]

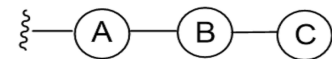
EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



상기 화학식에서,

(A) 는 L에 공유결합되어 있고;

(i) **(A)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; **(B)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; **(C)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

(ii) **(A)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; **(B)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; **(C)** 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

구현예 5. α -시누클레인의 응집을 줄이기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그의 용도:

[화학식 A]

EBM-L-SBM

상기 화학식 A에서,

- [0938] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [0939] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;
- [0940] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0942] 상기 화학식에서,

[0943]  는 L에 공유결합되어 있고;

[0944] (i)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

[0945] (ii)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

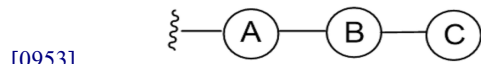
[0946] 구현예 6. 루이스체를 줄이기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그의 용도:

[0947] [화학식 A]

[0948] EBM-L-SBM

[0949] 상기 화학식 A에서,

- [0950] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [0951] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;
- [0952] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[0954] 상기 화학식에서,

[0955]  는 L에 공유결합되어 있고;

[0956] (i)  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고;  는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유

하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

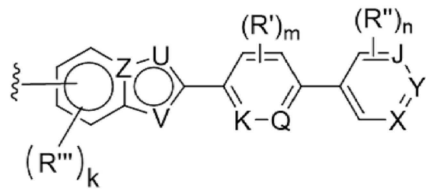
(ii) (A)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C)는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

구현예 7. 구현예 1 또는 구현예 4에 있어서, 상기 시누클레인병증은 파킨슨병(PD), 루이소체 치매(DLB), 다계통위축증(MSA), 또는 이들의 둘 이상의 조합인 것인, 방법 또는 용도.

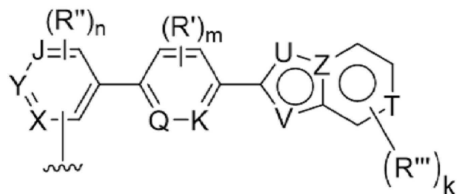
구현예 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 5-6 시스템인 것인, 방법 또는 용도.

구현예 9. 제1항 내지 제8항 중 어느 하나에 있어서, 상기 SBM은 하기 화학식 B 또는 화학식 C인 것인, 방법 또는 용도:

[화학식 B]



[화학식 C]



상기 화학식 B 및 C에서,

Z는 C 또는 N이고; U는 O, S, 또는 CH이고; V는 N 또는 NH이고;

K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고;

R'''는 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고;

R'는 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R''는 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

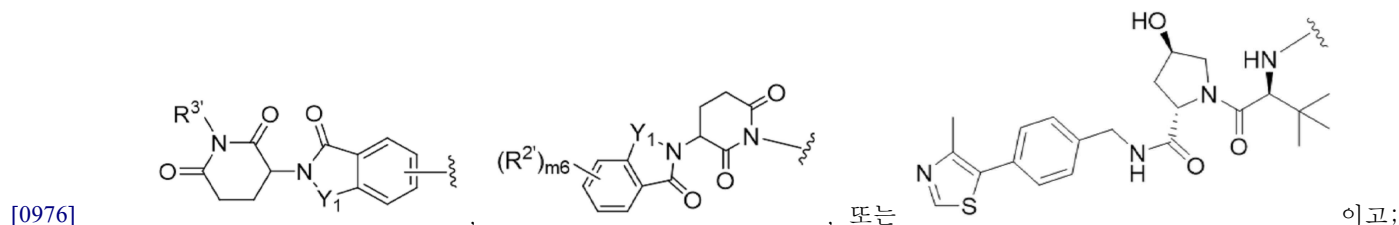
J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고;

[0972] R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

[0973] 화학식 B에서, V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;

[0974] 화학식 C에서, V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유한다.

[0975] 구현예 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 EBM은

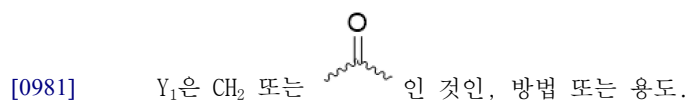


[0977] ○] 따],

[0978] R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

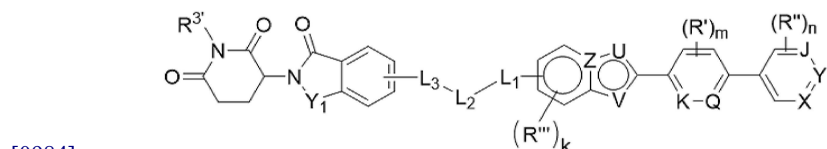
[0979] R^{2'}는 각각 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0980] m6은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;



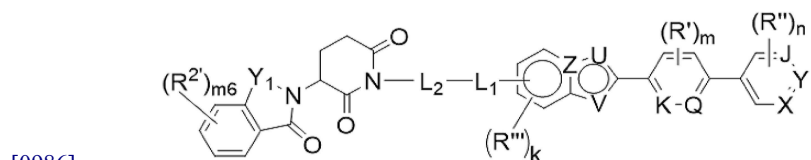
[0982] 구현예 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I 내지 화학식 VI 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것임, 방법 또는 용도:

[0983] [화학식 I]



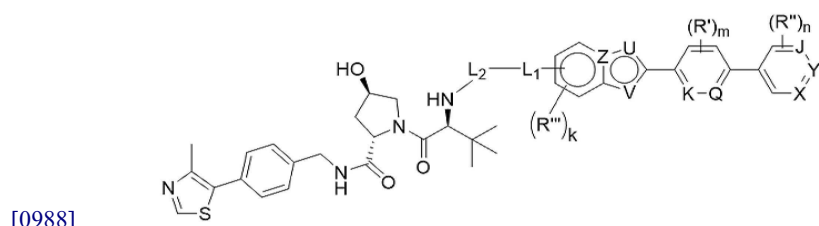
[0984]

[0985] [화학식 II]



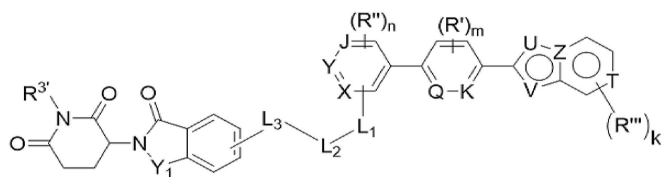
[0986]

[0987] [화학식 III]



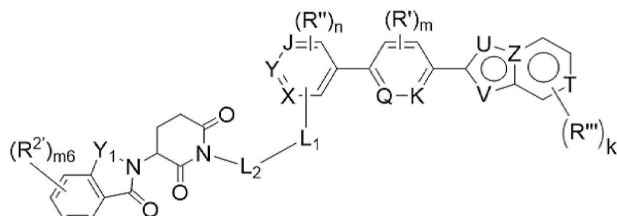
[0988]

[0989] [화학식 IV]



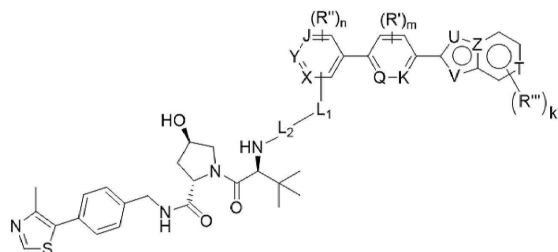
[0990]

[0991] [화학식 V]



[0992]

[0993] [화학식 VI]



[0994]

[0995] 상기 화학식 I 내지 VI에서,

[0996] L₁은 결합, -C(=O)-, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고;

[0997] L₂는 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 체이고, 선택적으로 상기 탄화수소 체 중 하나 이상의 체 원자가 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1}는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬 또는 질소 보호기이고;

[0998] Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고;

[0999] K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고;

[1000] R'''은 각각 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고;

[1001] R'은 각각 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1002] R''은 각각 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[1003] J는 CR⁶ 또는 N이고; X는 CR⁶ 또는 N이고; Y는 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고;

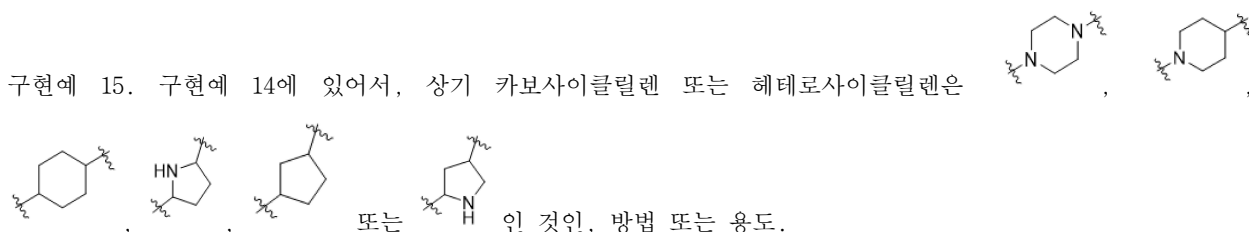
[1004] R⁶는 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 선택적으로 치환되고;

- [1005] 상기 화학식 I에서, L_3 는 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;
- [1006] 상기 화학식 II에서, $R^{2'}$ 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; V는 N이고, 이때 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;
- [1007] 상기 화학식 III에서, V는 N이고, Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고;
- [1008] 상기 화학식 IV에서, L_3 는 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유하고;
- [1009] 상기 화학식 V에서, $R^{2'}$ 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; V는 N 또는 NH이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유하고;
- [1010] 상기 화학식 VI에서, V는 N이고; T는 CH 또는 N이고; 이때 U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유한다.
- [1011] 구현예 12. 구현예 11에 있어서, L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-45} 탄화수소 쇠이고, 선택적으로 상기 탄화수소 쇠 중 하나 이상의 쇠 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;
- [1012] 바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-40} 탄화수소 쇠이고;
- [1013] 바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} , C_{1-24} , 또는 C_{1-20} 탄화수소 쇠이고, 선택적으로 상기 탄화수소 쇠 중 하나 이상의 쇠 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;
- [1014] 바람직하게는, L_2 는 치환되지 않은 C_{1-26} , C_{5-26} , C_{5-20} , C_{5-15} , C_{15-20} , 또는 C_{20-25} 탄화수소 쇠이고, 이때 상기 탄화수소 쇠 중 하나 이상의 쇠 원자가 $-C(=O)-$, $-O-$, 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기인 것인, 방법 또는 용도.
- [1015] 구현예 13. 구현예 11에 있어서, L_2 는 선택적으로 치환된 C_{1-30} 탄화수소 쇠이고, 상기 탄화수소 쇠 중 하나 이상의 쇠 원자는 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고;
- [1016] 바람직하게는, L_2 의 탄화수소 쇠 중 적어도 하나의 쇠 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{a1}-$, $-N=$ 또는 $=N-$ 로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이고; 바람직하게는 $-O-$ 로 대체된 것인, 방법 또는 용도.
- [1017] 구현예 14. 구현예 11에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로원자가 아니고;

테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1018] 바람직하게는, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법 또는 용도.

[1019] 구현예 15. 구현예 14에 있어서, 상기 카보사이클릴렌 또는 헤테로사이클릴렌은



[1020] 구현예 16. 구현예 14에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 카보사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 3원 내지 6원 헤테로사이클릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 페닐렌, 및 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 경우를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

[1021] 구현예 17. 구현예 14에 있어서, L_2 는 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, $-O(CH_2)_6O-$, $-C(=O)O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 경우를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

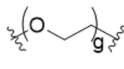
[1022] 구현예 18. 구현예 14에 있어서, L_2 의 탄화수소쇄의 적어도 하나의쇄 원자는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클릴기로 독립적으로 대체되고;

[1023] 바람직하게는, L_2 의 탄화수소쇄의 적어도 하나의쇄 원자는 피페리딘, 피페라진 또는 모로폴린으로 독립적으로 대체되고;

[1024] 바람직하게는, L_2 의 탄화수소쇄의 적어도 하나의쇄 원자는 선택적으로 치환된 페닐기로 독립적으로 대체된 것인, 방법 또는 용도.

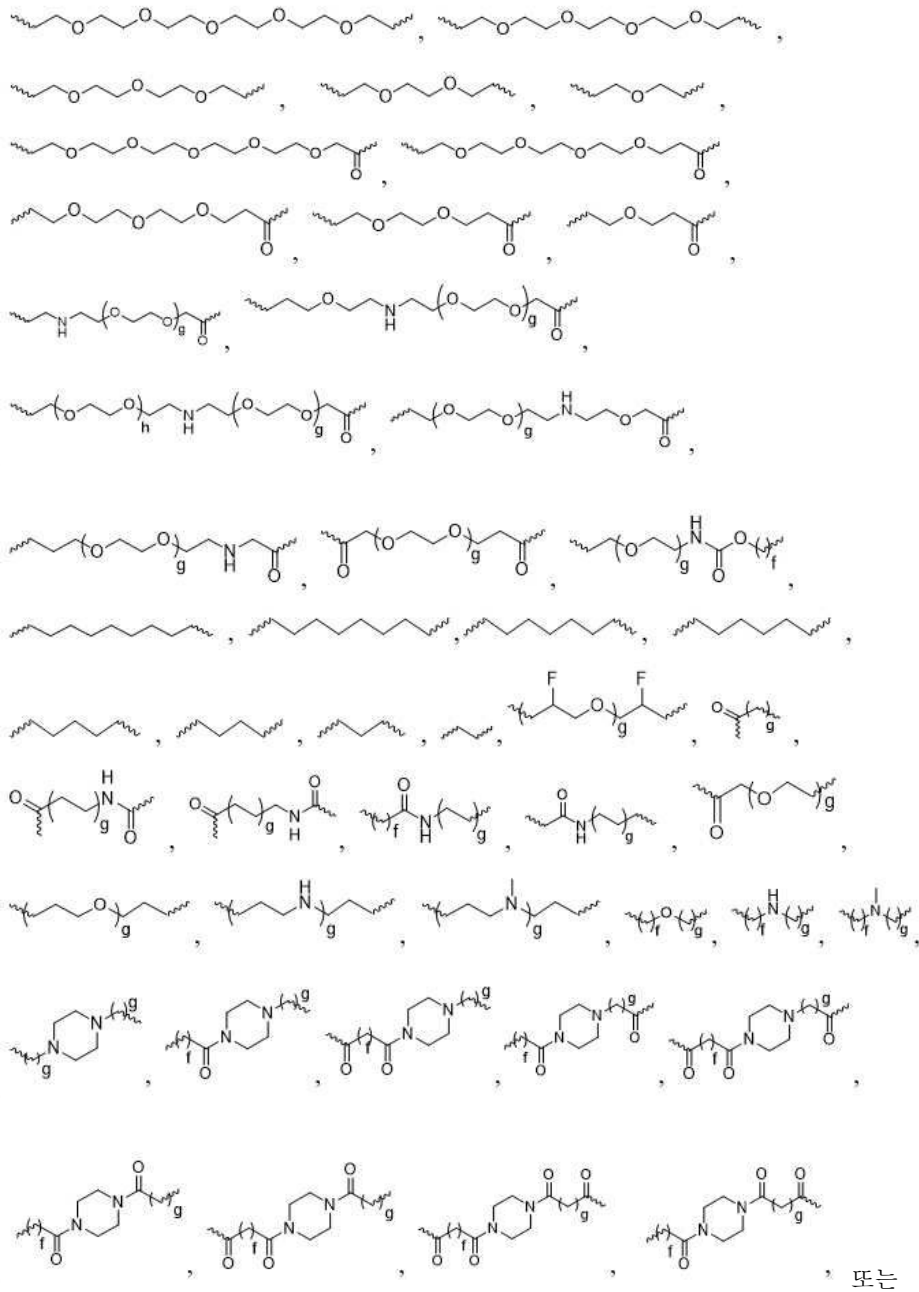
[1025] 구현예 19. 구현예 14에 있어서, L_2 는 치환되지 않은 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나의쇄 원자는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이거나, 또는 선택적으로 2개의 R^{a1} 들은 이들의 사이에 있는 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인, 방법 또는 용도.

[1026] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, R^{a1} 의 적어도 하나는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 - 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸 -, 또는 질소 보호기 - 예를 들면, 벤질, t-부틸 카보네이트, 벤질 카바메이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔설포나마이드 -인 것인, 방법 또는 용도.

[1027] 구현예 21. 구현예 11에 있어서, L_2 는  이고, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 것인, 방법 또는 용도.

[1028] 구현예 22. 구현예 11에 있어서, L_2 는 모이어티 $-O-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{NH}-$ 를 포함하는 것인, 방법 또는 용도.

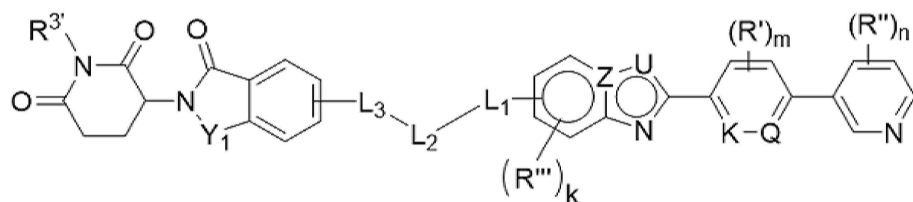
[1029] 구현예 23. 구현예 11에 있어서, L_2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[1031] [1032] 는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; f는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, h는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 것인, 방법 또는 용도.

[1033] 구현예 24. 구현예 11에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

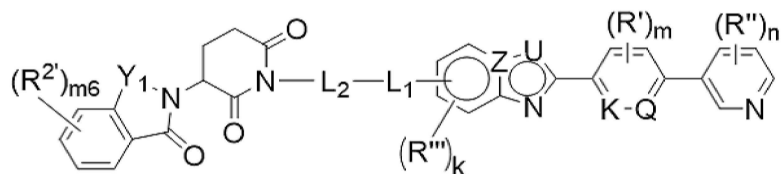
[1034] [화학식 I-1]



[1035]

[1036] 구현예 25. 구현예 11에 있어서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 II-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

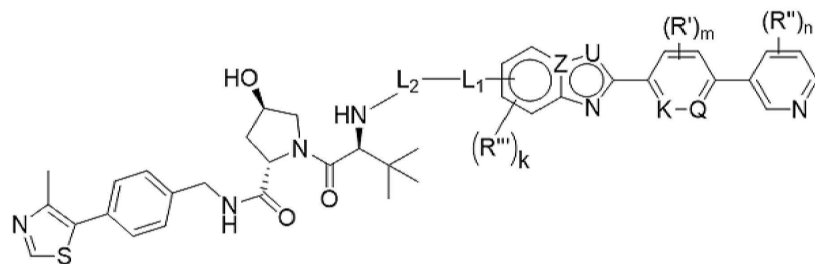
[1037] [화학식 II-1]



[1038]

[1039] 구현예 26. 구현예 11에 있어서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 III-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

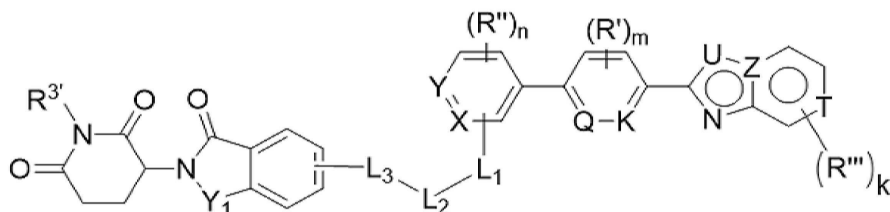
[1040] [화학식 III-1]



[1041]

[1042] 구현예 27. 구현예 11에 있어서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

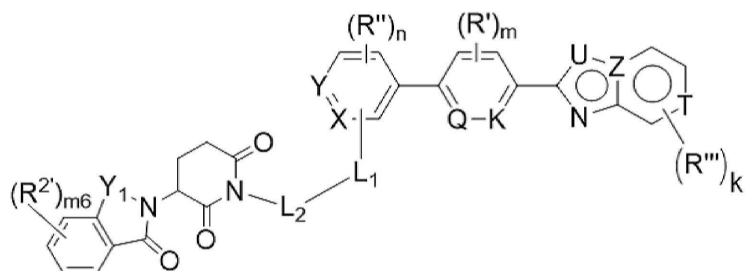
[1043] [화학식 IV-1]



[1044]

[1045] 구현예 28. 구현예 11에 있어서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1046] [화학식 V-1]



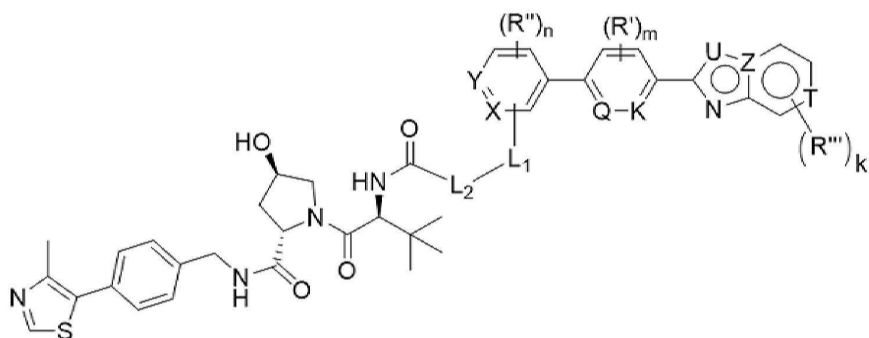
[1047]

[1048]

구현예 29. 구현예 11에 있어서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1049]

[화학식 VI-1]



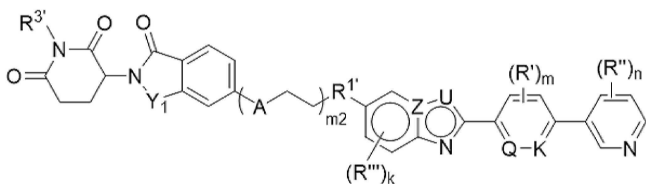
[1050]

[1051]

구현예 30. 구현예 24에 있어서, 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 1, 5, 6, 8, 10 또는 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1052]

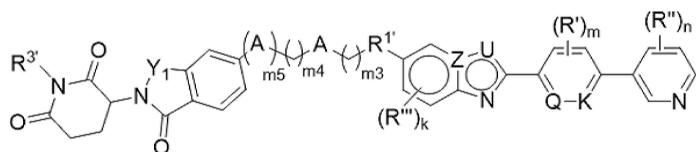
[화학식 1]



[1053]

[1054]

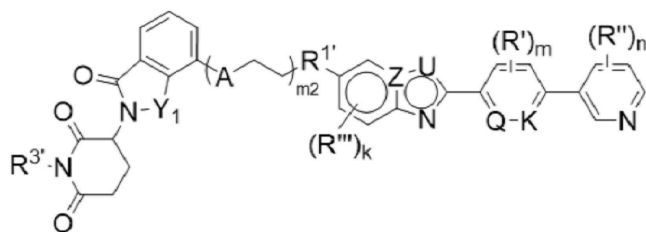
[화학식 5]



[1055]

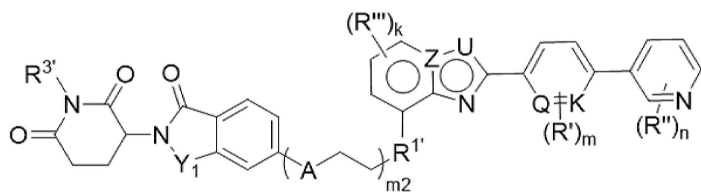
[1056]

[화학식 6]



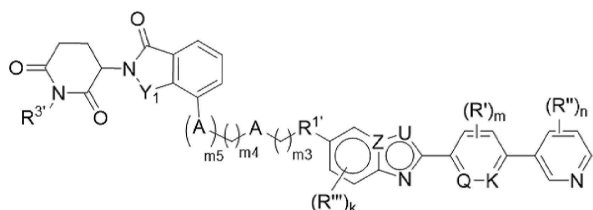
[1057]

[1058] [화학식 8]



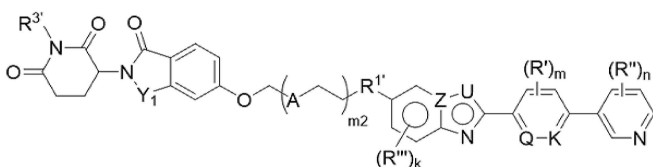
[1059]

[1060] [화학식 10]



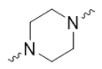
[1061]

[1062] [화학식 13]



[1063]

[1064] 상기 화학식 1, 5, 6, 8, 10 및 13에서,

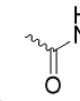
[1065] A는 각각 독립적으로 O, NH, , , 또는  이고;

[1066] m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[1067] m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1068] m4는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[1069] m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[1070] R1'은 O, NH, , , , 또는  이다.

[1071] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1072] 이때 R'은 H, C1-3 할로알킬 또는 C1-3 알콕시이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH2, C1-3 알콕시, C1-3 알킬아미노, C3-5 사이클로알킬, C3-5 사이클로알킬아미노 및 C3-5 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'''은 H, OH 또는 할로겐이

고/이거나; R1'은 O, NH, , , , 또는  이고/이거나; A는 O, NH, 
또는  이고/이거나; m2는 2, 3, 4 또는 6이고/이거나; R3'는 H 또는 C1-3 알킬인 것인, 방법 또는 용도.

[1073] 구현예 32. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 5의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1074] 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH, , 또는  이고/이거나; m_4 는 0, 1, 2, 또는 3이고/이거나; m_5 는 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; m_3 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은

0, NH, 또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

[1075] 구현예 33. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1076] 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH, 또는  이고/이거나; m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7

이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, 또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n 은 0 또는 1인 것인, 방법 또는 용도.

[1077] 구현예 34. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1078] 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 는 1, 2, 3, 또는

4이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; k 는 0 또는 1이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 또는 2이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n 은 0, 1 또는 2인 것인, 방법 또는 용도.

[1079] 구현예 35. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 10의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1080] 이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH, , , 또는  이고/

이거나; m_5 는 0 또는 1이고/이거나; m_4 는 0 또는 1이고/이거나; m_3 는 1, 2, 3, 4 또는 5이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; k 는 0 또는 1이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0 또는 1이

고/이거나; R'은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n은 0 또는 1인 것인, 방법 또는 용도.

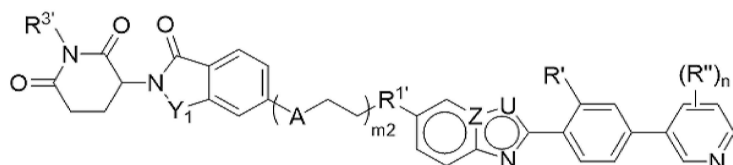
[1081] 구현예 36. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1082] 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m₂는 1, 2, 3, 또는

4이고/이거나; R'¹은 O, NH,  또는  이고/이거나; R''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3 이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

[1083] 구현예 37. 구현예 30에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

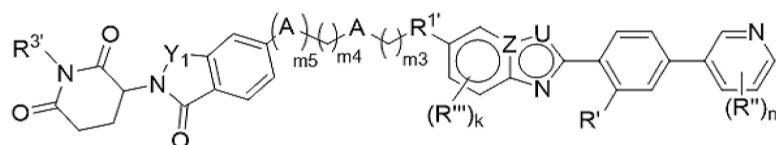
[1084] [화학식 1-1]



[1085]

[1086] 구현예 38. 구현예 30에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 하기 화학식 5-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

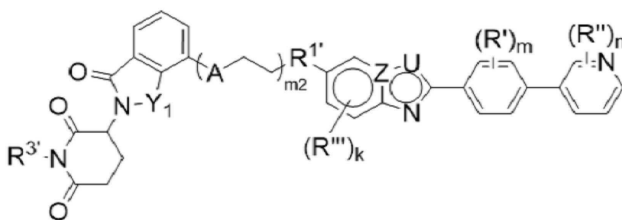
[1087] [화학식 5-1]



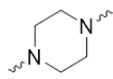
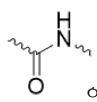
[1088]

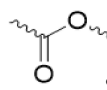
[1089] 구현예 39. 구현예 30에 있어서, 상기 화학식 6의 화합물은 하기 화학식 6-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1090] [화학식 6-1]



[1091]

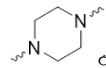
[1092] 구현예 40. 구현예 37에 있어서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; A는 O, NH,  또는  이고; m₂는

1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; $R^{1'}$ 은 O, NH, , , , 또는  이고; R' 은 H, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R'' 은 H, F, Cl, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 사이클로프로필아미노인 것인, 방법 또는 용도.

[1093]

구현예 41. 구현예 38에 있어서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A는 O, NH, , , 또는  이고; m_5 는 0 또는 1이고; m_4 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m_3 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  이고; R'''' 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

[1094]

구현예 42. 구현예 39에 있어서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A는 O, NH,  또는  이고; m_2 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R'''' 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m 은 0, 1, 2 또는 3이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 방법 또는 용도.

[1095]

구현예 43. 구현예 30에 있어서, 상기 화합물은 화학식 1, 5, 6, 8, 10 또는 13의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1096]

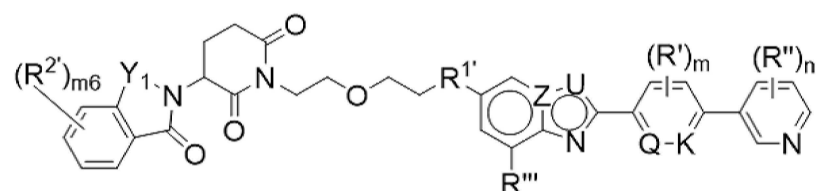
이때 K는 CH이고 Q는 N이거나, 또는 K는 N이고 Q는 CH이거나, 또는 K 및 Q는 둘 다 CH인 것인, 방법 또는 용도.

[1097]

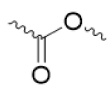
구현예 44. 구현예 25에 있어서, 상기 화합물은 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1098]

[화학식 3]



[1099]

상기 화학식 3에서, $R^{1'}$ 은 O, NH, , 또는  이다.

[1100]

구현예 45. 구현예 44에 있어서, $R^{2'}$ 는 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고/이거나; m_6 는 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1'}$ 는 O 또는 NH이고/이거나; R' 는 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는

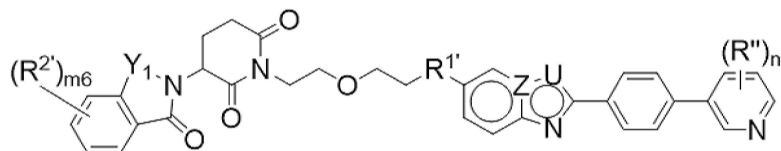
C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; R'는 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고/이거나; R'''는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐인 것인, 방법 또는 용도.

[1102] 구현예 46. 구현예 44에 있어서, Z는 C이고 U는 O 또는 S이거나; 또는 Z는 N이고 U는 CH이고/이거나;

[1103] K는 CH이고 Q는 N이거나, 또는 K는 N이고 Q는 CH이거나, 또는 K 및 Q는 둘 다 CH인 것인, 방법 또는 용도.

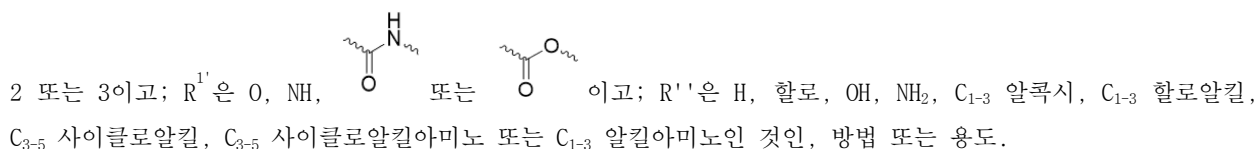
[1104] 구현예 47. 구현예 44에 있어서, 상기 화합물은 화학식 3-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1105] [화학식 3-1]



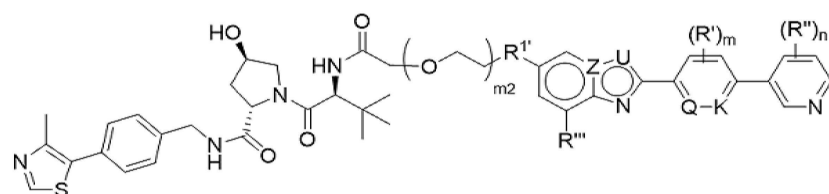
[1106]

[1107] 구현예 48. 구현예 47에 있어서, R^{2'}는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고; m6는 0, 1,



[1108] 구현예 49. 구현예 26에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 15의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1109] [화학식 15]

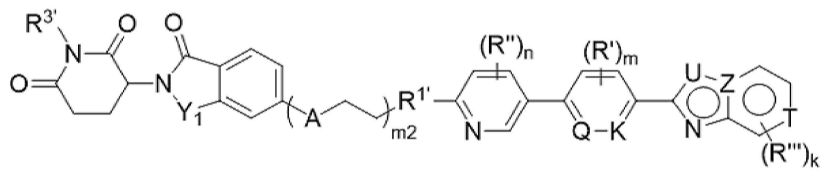
 $[1110]$

[1111] 상기 화학식 15에서, m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; R^{1'}은 0, NH, 또는  또는  이다.

[1112] 구현예 50. 구현예 49에 있어서, m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고/이거나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R^{1''}는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R¹은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R^{1'}는 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노인 것인, 방법 또는 용도.

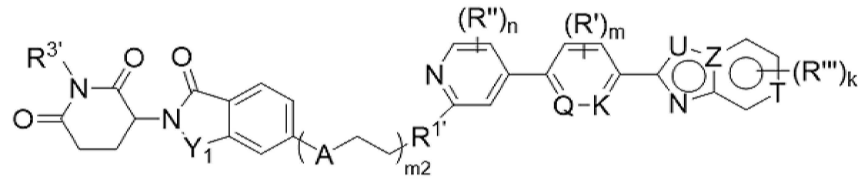
[1113] 구현예 51. 구현예 27에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2, 7, 9, 11, 12 또는 14의 화합물, 또는 이의 약제학적 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1114] [화학식 2]



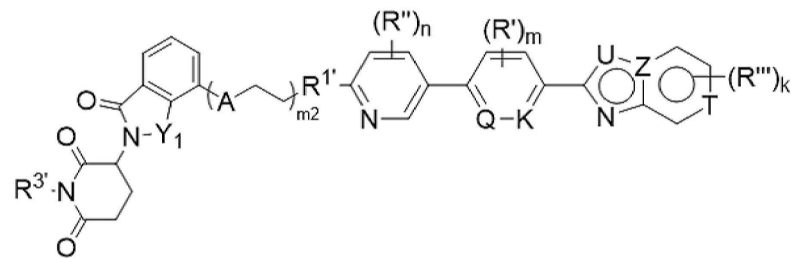
[1115]

[1116] [화학식 7]



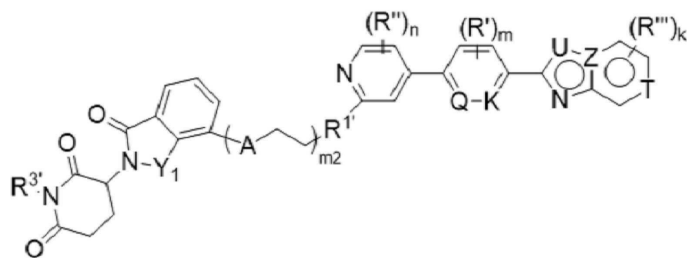
[1117]

[1118] [화학식 9]



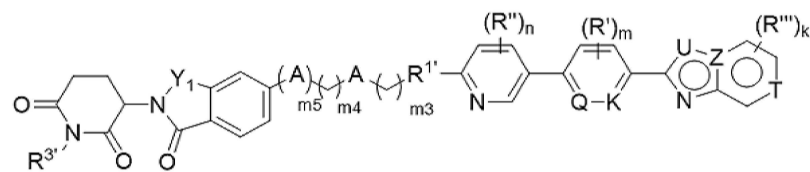
[1119]

[1120] [화학식 11]



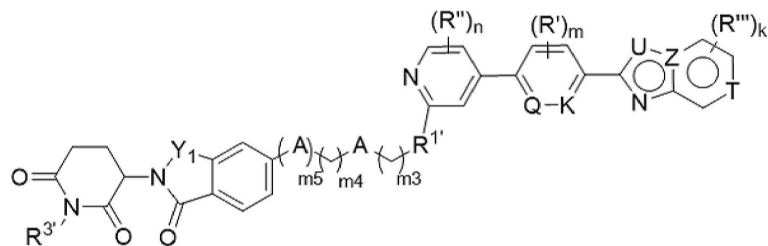
[1121]

[1122] [화학식 12]



[1123]

[1124] [화학식 14]



[1125]

[1126] 상기 화학식 2, 7, 9, 11, 12 및 14에서,

[1127]

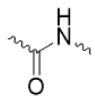
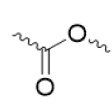
A는 각각 독립적으로 0, NH, , 또는  이고;

[1128] m2는 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

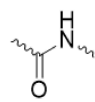
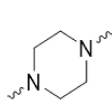
[1129] m3는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

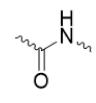
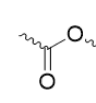
[1130] m4는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1131] m5는 0, 1, 2, 또는 3이고;

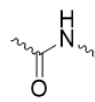
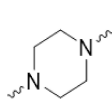
[1132] R^{1'}은 O, NH, , 또는 이다.

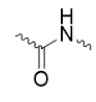
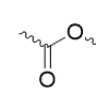
[1133] 구현예 52. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1134] 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH, , 또는 이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

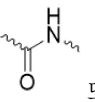
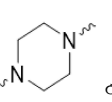
6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는 이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

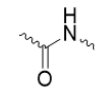
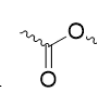
[1135] 구현예 53. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 7의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1136] 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH, , 또는 이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는 이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3인 것인, 방법 또는 용도.

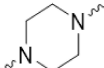
[1137] 구현예 54. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 9의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1138] 이때 R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 O, NH, , 또는 이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; R^{1'}은 O, NH, , 또는 이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

[1139] 구현예 55. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 11의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1140]

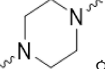
이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 O, NH,  또는  이고/이거나; m2는 2, 3, 4, 5 또는

6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬 이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

[1141]

구현예 56. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 12의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1142]

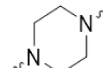
이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이고; m3는 1, 2, 3, 4,

5 또는 6이고; m4는 0 또는 1, 2 또는 3이고; m5는 0 또는 1, 2 또는 3이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

[1143]

구현예 57. 구현예 51에 있어서, 상기 화합물은 화학식 14의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1144]

이때 $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A는 각각 독립적으로 O, NH,  또는  이고/이거나; m3는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; m4는 0, 1, 2, 3 또는 4이고/이거나; m5는 0 또는 1, 2 또는 3이고/이거나

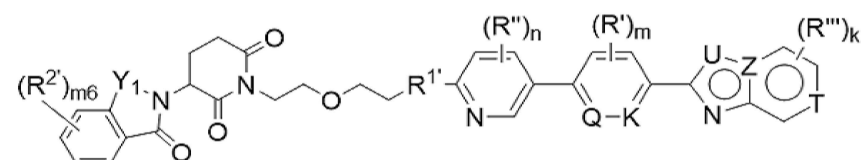
나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

[1145]

구현예 58. 구현예 28에 있어서, 상기 화합물은 화학식 4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1146]

[화학식 4]



[1147]

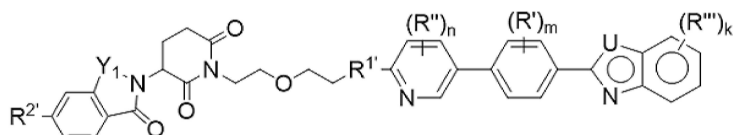
[1148] 상기 화학식 4에서, R^{1'}은 O, NH, , 또는 이다.

[1149] 구현예 59. 구현예 58에 있어서, R^{2'}는 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고/이거나; m6

는 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R^{1'}은 0, NH,  또는  이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; R''는 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고/이거나; R'''는 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 방법 또는 용도.

[1150] 구현예 60. 구현예 58에 있어서, 상기 화합물은 화학식 4-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

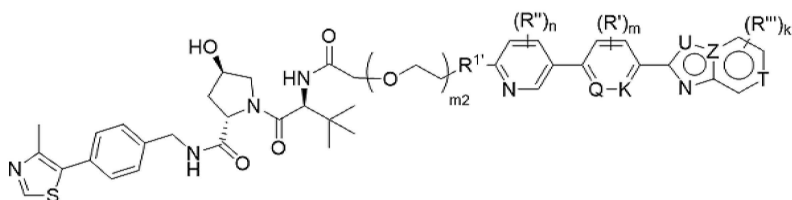
[1151] [화학식 4-1]



[1152]

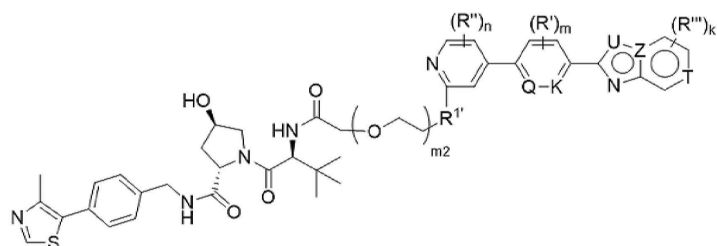
[1153] 구현예 61. 구현예 29에 있어서, 상기 화합물은 화학식 16 또는 화학식 17의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그인 것인, 방법 또는 용도:

[1154] [화·학·식 16]



[1155]

[1156] [화학식 17]



[1157]

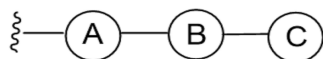
[1158] 상기 화학식 16 및 17에서, m2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; R^{1'}은 0, NH, 또는 이다.

[1159] 구현예 62. 구현예 61에 있어서, 상기 화합물은 화학식 16의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,

[1160] 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고 T는 CH이거나; 또는 Z는 N이고, U는 CH이고 T는 CH이거나; 또는 Z는 C이고, T는 N이고 U는 CH인 것인, 방법 또는 용도.

- [1161] 구현예 63. 구현예 61에 있어서, 상기 화합물은 화학식 17의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그이고,
- [1162] 이때 Z는 C이고, U는 O 또는 S이고, T는 CH이거나; 또는 Z는 N이고, U는 CH이고, T는 CH이거나; 또는 Z는 C이고, T는 N이고, U는 CH인 것인, 방법 또는 용도.
- [1163] 구현예 64. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 2에 나열된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그로부터 선택되는 것인, 방법 또는 용도.
- [1164] 구현예 65. 시누클레인병증을 치료하기 위한, 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그:
- [1165] [화학식 A]
- [1166] EBM-L-SBM
- [1167] 상기 화학식 A에서,
- [1168] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [1169] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;
- [1170] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:
-
- [1171]
- [1172] 상기 화학식에서,
- [1173] $\textcircled{\text{A}}$ 는 L에 공유결합되어 있고;
- [1174] (i) $\textcircled{\text{A}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{B}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{C}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는
- [1175] (ii) $\textcircled{\text{A}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{B}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{C}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.
- [1176] 구현예 66. α -시누클레인 응집을 줄이기 위한, 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그:
- [1177] [화학식 A]
- [1178] EBM-L-SBM
- [1179] 상기 화학식 A에서,
- [1180] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;
- [1181] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[1182] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[1183]

[1184] 상기 화학식에서,

[1185] $\textcircled{\text{A}}$ 는 L에 공유결합되어 있고;

[1186] (i) $\textcircled{\text{A}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{B}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{C}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

[1187] (ii) $\textcircled{\text{A}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{B}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{C}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

[1188] 구현예 67. 루이소체를 줄이기 위한, 하기 화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드러그:

[1189] [화학식 A]

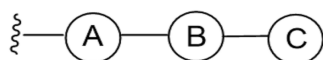
[1190] EBM-L-SBM

[1191] 상기 화학식 A에서,

[1192] EBM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고;

[1193] L은 EBM과 SBM에 공유결합된 링커이고;

[1194] SBM은 하기 화학식의 α -시누클레인 단백질 결합 모이어티이며:



[1195]

[1196] 상기 화학식에서,

[1197] $\textcircled{\text{A}}$ 는 L에 공유결합되어 있고;

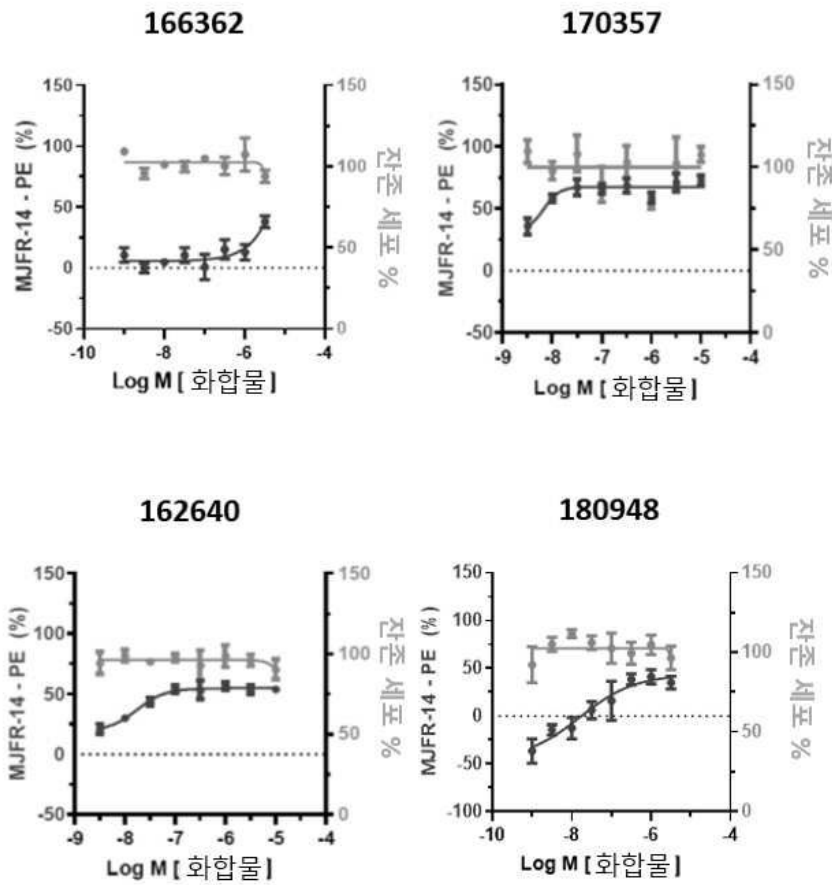
[1198] (i) $\textcircled{\text{A}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{B}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; $\textcircled{\text{C}}$ 는 O, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이거나; 또는

[1199]

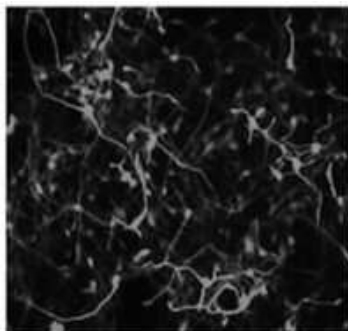
- (ii) (A) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (B) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족 고리이고; (C) 는 0, S, 및 N으로부터 선택된 적어도 1개의 고리 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 융합 방향족 고리이다.

도면

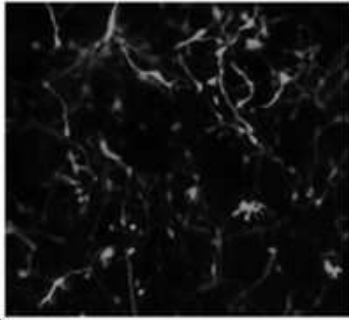
도면1



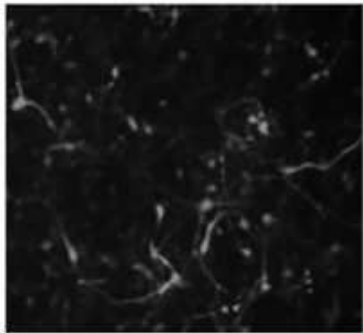
도면2a



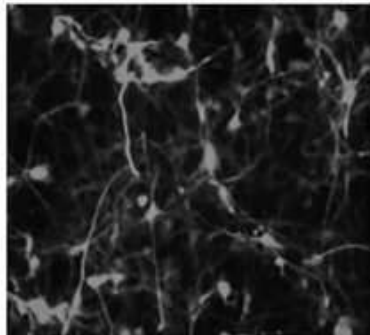
도면2b



도면2c



도면2d



도면3

