



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월25일

(11) 등록번호 10-2721118

(24) 등록일자 2024년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 215/22 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 215/22 (2013.01)

A61K 31/47 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7024581

(22) 출원일자(국제) 2019년01월25일

심사청구일자 2022년01월18일

(85) 번역문제출일자 2020년08월26일

(65) 공개번호 10-2020-0115582

(43) 공개일자 2020년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/015297

(87) 국제공개번호 WO 2019/148044

국제공개일자 2019년08월01일

(30) 우선권주장

62/622,702 2018년01월26일 미국(US)

62/758,321 2018년11월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

CN104817497 A

(뒷면에 계속)

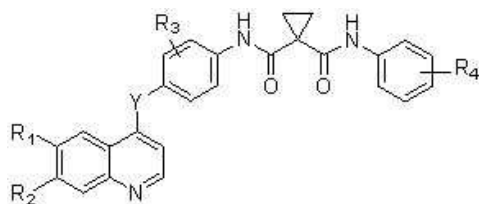
전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 키나제-의존성 장애의 치료용 화합물

(57) 요약

화학식 I의 화합물이 여기서 개시된다.



I

화학식 I의 화합물은 상기한 세포 활성변화에 관한 키나제 수용체, 특히 Ax1 및 Mer 신호 전달 경로를 억제, 조절 및/또는 조절하고 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 키나제-의존성 질환 및 병태를 치료하기 위해 이를 사용하는 방법. 본발명은 또한 상기한 화합물 제조 방법, 및 이들 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/06 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)

(72) 발명자

지앙, 파밍

미국 94552 캘리포니아주 카스트로 밸리 웨도우 릿
 지 드라이브 5780

초, 킨

미국 94131 캘리포니아주 샌프란시스코 다이아몬드
 하이츠 불러바드 5000

왕, 용

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 하
 버 웨이 170

쉬, 웨이

미국 94526 캘리포니아주 덴빌 글래스고 씨클 327

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130058036 A*
 US20160376239 A1
 US20180244667 A1
 WO2005030140 A2*
 WO2017004005 A1
 Huang, D-W 등, Chinese journal of medicinal
 chemistry, 2016년, 제26권, 페이지 90-97
 US20170342033 A1*

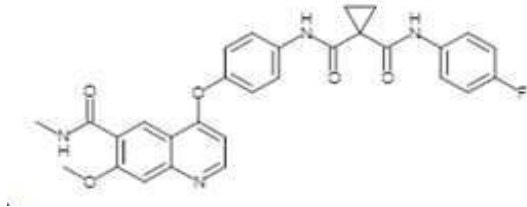
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드:



인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

발명의 분야

본 발명은 단백질 키나제 효소 활성을 조절함으로써 증식, 분화, 프로그램된 세포 사멸, 이동 및 화학 침습과 같은 세포 활성을 조절하는 화합물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 Ax1 및 Mer 수용체 티로신 키나제를 억제, 조절 및/또는 조절하는 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 이들을 사용하여 키나제-의존성 질환 및 병태를 치료하는 방법, 화합물의 합성, 및 약학적 목적으로 화합물을 제형화하는 방법에 관한 것이다.

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2018년 1월 26일에 출원된 미국 가출원 제62/622,702호 및 2018년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 제 62/758,321호를 우선권으로 주장하며, 이들은 그 전체가 본원에 포함된다.

배경 기술

발명의 배경

인간 Ax1은 Mer을 포함하는 수용체 티로신 키나제의 TAM 서브 패밀리에 속한다. TAM 키나제는 2 개의 면역글로불린-유사 도메인 및 2 개의 피브로넥틴 유형 III 도메인으로 구성된 세포 외 리간드 결합 도메인을 특징으로 한다. Ax1은 다수의 종양 세포 유형에서 과발현되고, 만성 골수성 백혈병 환자로부터 초기에 클로닝되었다. 과발현될 때, Ax1은 형질 전환 가능성을 나타낸다. Ax1 신호 전달은 증식성 및 항-아포토시스 신호 전달 경로의 활성화를 통해 종양 성장을 유발하는 것으로 여겨진다. Ax1는 폐암, 골수성 백혈병, 자궁암, 난소암, 신경교종, 흑색종, 갑상선암, 신장 세포 암종, 골육종, 위암, 전립선 암 및 유방암과 같은 암과 관련되어 있다. Ax1의 과발현은 지시된 암 환자의 예후가 나쁜 것을 유발한다.

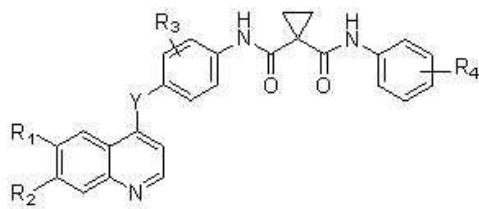
Ax1과 같은 Mer의 활성화는 종양 성장 및 활성화를 유발하는 다운 스트림 신호 전달 경로를 전달한다. Mer은 가용성 단백질 Gas-6과 같은 리간드에 결합한다. Mer에 대한 Gas-6 결합은 세포 내 도메인에서 Mer의자가 인산화를 유도하여 하류 신호 활성화를 초래한다. 암 세포에서 Mer의 과발현은 전이를 증가시키며, 대부분은 미끼 수용체로서 가용성 Mer 세포 외 도메인 단백질의 생성에 의해 가능하다. 종양 세포는 용해성 형태의 세포 외 Mer 수용체를 분비하고, 내피 세포에서 Mer을 활성화시키는 가용성 Gas-6 리간드의 능력을 감소시켜 암 진행을 초래한다. 따라서, 선택된 암의 치료를 위해 Ax1 및 Mer과 같은 TAM 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물이 필요하다.

따라서, 선택된 암의 치료를 위해 Axl 및 Mer과 같은 TAM 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물이 필요하다.

발명의 내용

발명의 요약

한 양상에서, 본발명은 화학식 I의 화합물:



I

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기서:

R₁는 -H, -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬,

임의로 치환된 (C_3-C_8) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬, $-SO_2NR_8R_9$, 및 $-(SO_2)-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0015] 여기서 R_1 는 $-CN$, $-CO-NR_5R_6$, $-CO_2R_7$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬, $-SO_2NR_8R_9$, 및 $-(SO_2)-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, R_2 는 $-H$, 할로, $-NR_5R_6$, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시이고;

[0016] 여기서 R_1 는 $-H$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시일 때, R_2 는 $-CO-NR_5R_6$; 또는 $-CO_2R_7$ 이고;

[0017] 또는 R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0018] R_3 는 $-H$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0019] R_4 는 $-H$ 또는 할로;

[0020] 는 할로 및 (C_1-C_6) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 기로 임의로 치환되고, 여기서 "  "는 부착점을 나타내고;

[0021] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 $-H$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시;

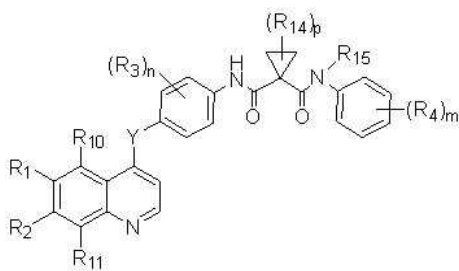
[0022] R_7 는 $-H$ 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬

[0023] R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 $-H$ 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

[0024] 또는 R_8 및 R_9 는 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 그리고

[0025] Y 는 O , S , SO , SO_2 , NH , 및 $N-(C_1-C_6)$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0026] 또다른 양상은 화학식 A의 화합물:



[0027]

[0028] A

[0029] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기서

[0030] (i) R_1 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOH^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0031] R_2 는 $-H$, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, (4-14 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOH^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOH^a$, $-C(O)OR^a$,

$-C(O)NR^a S(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^a R^a$, $-NHR^a$, $-NR^a R^a$, $-NR^a C(O)R^a$, $-NR^a C(=NR^a)R^a$, $-NR^a C(O)OR^a$, $-NR^a C(O)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^a R^a$, $-NR^a C(=NCN)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)NR^a R^a$, $-NR^a C(=NR^a)NR^a R^a$, $-NR^a S(O)R^a$, $-NR^a S(O)_2R^a$, $-NR^a S(O)_2NR^a R^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a C(O)R^a$, $-P(O)R^a R^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^a R^a$ 로부터 선택되고, 여기서 R_1 또는 R_2 의 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14$ 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 및 $(4-14$ 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고, 단 R_1 는 5-7 원 헤테로아릴 또는 5-7 원 헤테로시클로알킬이고 R_2 는 C_{1-6} 알콕시일 때, 그러면 5-7 원 헤테로아릴 또는 5-7 원 헤테로시클로알킬은 질소 원자를 통해 끼워진 모이어티 링의 융합된 페닐 링에 연결되지 않고; 또는

[0032]

(ii) R_1 는 $-H$, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14$ 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(4-14$ 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^a S(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^a R^a$, $-NHR^a$, $-NR^a R^a$, $-NR^a C(O)R^a$, $-NR^a C(=NR^a)R^a$, $-NR^a C(O)OR^a$, $-NR^a C(O)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^a R^a$, $-NR^a C(=NCN)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)NR^a R^a$, $-NR^a C(=NR^a)NR^a R^a$, $-NR^a S(O)R^a$, $-NR^a S(O)_2R^a$, $-NR^a S(O)_2NR^a R^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^a R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^a C(O)R^a$, $-P(O)R^a R^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^a R^a$ 로부터 선택되고, 여기서 R_1 또는 R_2 의 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14$ 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 및 $(4-14$ 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고; 그리고

[0033]

R_2 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^a S(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^a R^a$, $-NR^a C(=NCN)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)NR^a R^a$, $-S(O)NR^a R^a$, $-S(O)_2NR^a C(O)R^a$, $-P(O)R^a R^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $S(O)_2NR^a R^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R_1 는 5-7 원 헤테로아릴 또는 5-7 원 헤테로시클로알킬이고 R_2 는 C_{1-6} 알콕시일 때, 그러면 R_1 의 5-7 원 헤테로아릴 또는 5-7 원 헤테로시클로알킬은 질소 원자를 통해 끼워진 모이어티 링의 융합된 페닐 링에 연결되지 않고,

[0034]

(iii) R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 융합된 (C_3-C_7) 시클로알킬 링 또는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링을 형성하고, 여기서 융합된 (C_3-C_7) 시클로알킬 링 및 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고, 단 상기 화합물은 1-[2-(4-플루오로-페닐)-아세틸]-시클로프로판카복실산 [3-플루오로-4-(7,8,10,11,13,14-헥사하이드로-6,9,12,15-테트라옥사-1-아자-시클로도데카[b]나프탈렌-4-일옥시)-페닐]-아미드가 아니고;

[0035]

R_{10} 및 R_{11} 는 각각 $-H$, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14$ 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(4-14$ 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^a S(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^a R^a$, $-NHR^a$, $-NR^a R^a$, $-NR^a C(O)R^a$, $-NR^a C(=NR^a)R^a$, $-NR^a C(O)OR^a$, $-NR^a C(O)NR^a R^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^a R^a$,

$-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$, 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_1 또는 R_2 의 (C_1-C_6) 알킬, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14 \text{ 원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 및 $(4-14 \text{ 원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0036] 각각의 R_3 는 -H, 할로, -OH, -CN, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2$, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_3 의 (C_1-C_6) 알콕시, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2$, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0037] 각각의 R_{14} 는 할로, -OH, $-\text{NH}_2$, -CN, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2$, 페닐, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $(4- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $(5- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 및 $-\text{OR}^e$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_{14} 의 (C_1-C_6) 알킬, 페닐, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, $(4- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 및 $(5- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^g 치환체로 각각 임의로 치환되고,

[0038] R_{15} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬;

[0039] 각각의 R_4 는 -H, 할로, -OH, $-\text{COOR}^e$, $-\text{CONR}^e\text{R}^e$, -CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 알킬})$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 알킬})_2$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{COR}^a$, $-\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, (C_3-C_6) 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(4- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, 및 $(5- \text{ 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_4 의 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(4- \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, 및 $(5- \text{ 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0040] 각각의 R^a 는 -H, -CN, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14 \text{ 원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 및 $(4-14 \text{ 원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^a 의 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, $(5-14 \text{ 원 헤테로아릴})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-, 및 $(4-14 \text{ 원 헤테로시클로알킬})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 알킬렌-은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0041] 각각의 R^b 는 할로, 옥소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시,

(C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NHR^c, -OR^c, -SR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cS(O)₂R^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^c, -C(=NOH)R^c, -C(=NOH)NR^c, -C(=NCN)NR^cR^c, -NR^cC(=NCN)NR^cR^c, -C(=NR^c)NR^cR^c, -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, -NHR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(=NR^c)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -S(O)R^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cC(O)R^c, -Si(R^c)₃, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂, 및 -S(O)₂NR^cR^c로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^b의 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 각각 추가로 임의로 치환되고;

[0042] 각각의 R^c는 -H, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^c의 (C₁-C₆) 알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0043] 각각의 R^d는 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 할로알킬, 할로, (C₆-C₁₀) 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-, -CN, -NH₂, -NHR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e, 및 -S(O)₂NR^eR^e로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^d의 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 4-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-10 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-10 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0044] 각각의 R^e는 -H, (C₁-C₆) 알킬, (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₃-C₆) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 4-7-원 헤테로시클로알킬, (4-7-원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, (C₂-C₄) 알케닐, 및 (C₂-C₄) 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^e의 (C₁-C₄) 알킬, (C₃-C₆) 시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 5 또는 6-원 헤테로아릴, 4-7-원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5- 또는 6-원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, (4-7-원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₂-C₄) 알케닐, 및 (C₂-C₄) 알키닐은 1, 2, 또는 3 R^f 치환체로 각각 임의로 치환되고,

- [0045] 또는 임의의 두 R^a 치환체는 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 임의로 치환되고;
- [0046] 또는 임의의 두 R^c 치환체는 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 임의로 치환되고,
- [0047] 또는 임의의 두 R^e 치환체는 자신들이 부착된 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 임의로 치환되고;
- [0048] 각각의 R^f 는 할로, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) 알킬, -N((C₁-C₆) 알킬)₂, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 및 (C₃-C₆) 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^f 의 (C₁-C₆) 알킬, 페닐, (C₃-C₆) 시클로알킬, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, (C₁-C₄) 할로알킬, (C₁-C₄) 할로알콕시, 페닐, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택된 1, 2, 또는 3 치환체로 각각 임의로 치환되고;
- [0049] 각각의 R^g 는 할로, -OH, -CN, -COOH, -COO-(C₁-C₄) 알킬, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) 알킬, -N((C₁-C₆) 알킬)₂, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 알콕시, (C₁-C₆) 알킬티오, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 및 (C₃-C₆) 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0050] Y는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, 및 -N((C₁-C₆) 알킬)-로부터 선택되고;
- [0051] 화학식 A 내 퀴놀린 모이어티 상 링 질소 원자는 임의로 산화되고;
- [0052] 아래첨자 n은 1, 2, 3, 또는 4의 정수;
- [0053] 아래첨자 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5의 정수; 그리고
- [0054] 아래첨자 p은 0, 1, 2, 3, 또는 4의 정수이다.
- [0055] 또다른 양상은 키나제의 생체내 활성의 조절에 의해 적어도 부분적으로 매개된 질환, 장애, 또는 증상의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0056] 추가 양상은 화학식 A의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 제조 공정을 제공한다.
- [0057] 이들 및 다른 양상 및 구체예가 아래 기술된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 발명의 상세한 설명

[0059] 약어 및 정의

[0060] 다음 약어 및 용어는 전체를 통해 표시된 의미를 가진다:

약어	의미
Ac	아세틸
무수	무수
Aq	수성
Ar	아르곤
Boc	Tert-부톡시카보닐
Br	넓은
°C	섭씨
c-	시클로
calcd	계산치
CBZ	카보벤족시 = 벤질옥시카보닐
d	이중항
dd	이중항의 이중항
ddd	이중항의 이중항의 이중항
dt	삼중항의 이중항
DCM	디클로로메탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펍사이드
Dppf	1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센
EA	원소 분석
EI	전자 충격 이온화
eq 또는 equiv	당량
Fmoc	플루오레닐메틸옥시카보닐
g	그램(들)
h 또는 hr	시간(들)
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
H ₂	수소
L	리터(들)
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아지드
M	몰 또는 몰농도
m	다중항

[0061]

약어	의미
MHz	메가헤르츠 (주파수)
Min	분(들)
mL	밀리리터(들)
Mp	융점
m/z	질량 대 전하 비
μL	마이크로리터(들)
Mol	몰(들)
MS	질량 스펙트럼 분석
N ₂	질소
N	정상 또는 노르말농도
nM	나노몰
NMR	핵자기공명 스펙트럼
Pd/C	탄소상 팔라듐
Q	4중항
RT	실온
s	단일항
soln	용액
S/C	기질/촉매 비
t 또는 tr	삼중항
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피
v/v	부피 대 부피

[0062]

[0063] 기호 "-"는 단일 결합을 의미하고, "="는 이중 결합을 의미한다.

[0064]

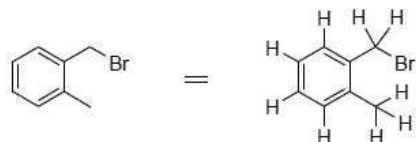
여기서 사용된, 단일 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥상 명백히 다르게 언급되지 않는 한 복수의 언급을 포함한다.

[0065]

변수가 일반적으로 정의된 때, 많은 가능한 치환체와 함께, 각각 개별 라디칼이 결합과 함께 또는 없이 정의될 수 있다. 예를 들어, R² 이 수소일 수 있다면, 이는 R²의 정의에서 "-H" 또는 "H"로 나타낼 수 있다.

[0066]

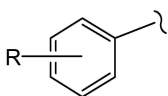
화학적 구조가 도시 또는 기술된 때, 명백히 다르게 언급되지 않는 한, 모든 탄소는 4의 원자가에 맞도록 수소 치환을 갖는다고 추정된다. 예를 들어, 아래 모식도의 왼쪽편의 구조에서, 9 수소가 암시되어 있다. 오른쪽 구조에는 9 수소가 도시되어 있다. 종종 구조 내 특정의 원자는 치환으로서 수소 또는 수소들 (명서히 정의된 수소)를 갖는 것, 예를 들어, -CH₂CH₂-으로서 본문 화학식에서 기술된다. 상기한 설명적 기술은 아니면 복잡한 구조에 간략성과 단순성을 부여하기 위해 화학 분야에서 흔하다는 것을 본업계에서의 숙련가는 이해한다.



[0067]

[0068]

예를 들어 다음 화학식에서 기 "R"이 링 시스템 상 "플로팅"으로서 도시된다면:

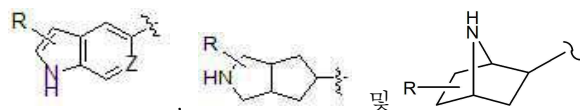


[0069]

[0070]

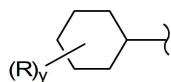
그러면, 다르게 정의되지 않는 한, 치환체 "R"는 안정한 구조가 형성되는 한, 링 구성원자 중 하나로부터 도시, 암시, 또는 명백히 정의된 수소의 대체를 추정하고, 링 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있다.

[0071] 예를 들어 화학식 내 기 "R" 이 융합된 링 시스템 상 "플로팅"으로서 도시된다면:



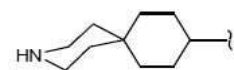
[0072]

[0073] 그러면, 다르게 정의되지 않는 한, 치환체 "R"는 안정한 구조가 형성되는 한, 링 구성원자 중 하나로부터 도시된 수소 (예를 들어 상기 화학식 내 -NH-), 암시된 수소 (예를 들어, 상기 화학식 내, 여기서 수소들은 미도시지만 존재한다고 이해됨), 또는 명백히 정의된 수소 (예를 들어, 여기서 상기 화학식에서, "Z"는 =CH-)의 대체를 추정하고, 링 시스템의 임의의 원자 상에 존재할 수 있다. 도시된 예시에서, "R" 기는 융합된 링 시스템의 5-원 또는 6-원 링 상에 존재할 수 있다. 예를 들어 다음 화학식에서 기 "R" 이 포화 탄소를 함유하는 링 시스템 상에 존재하는 것으로 도시될 때:



[0074]

[0075] 이 예시에서, 링 상의 현재 도시, 암시, 또는 명백히 정의된 수소를 대체한다고 추정하여 "y"가 하나 초과일 수 있는 경우; 그러면, 다르게 정의되지 않는 한, 여기서 생성된 구조가 안정하고, 두 개의 "R"이 동일 탄소 상에 존재할 수 있다. 단순 예시는 R이 메틸 기일 때, 도시된 링 상 탄소 ("환상" 탄소) 상에 같은 자리 디메틸이 존재할 수 있다는 것이다. 또다른 예시에서, 그 탄소를 포함하는 동일 탄소 상 두 개의 R은 링을 형성하고, 따라서 예를 들어 다음 화학식에서와 같이 도시된 링을 가지는 스피로시클릭 링 ("스피로시클릭" 기) 구조를 형성할 수 있다:



[0076]

[0077] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.

[0078] 용어 " C_{n-m} " 또는 " C_n-C_m "은 말단점을 포함하는 범위를 나타내고, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소의 수를 나타낸다. 예시는 C_{1-4} , C_1-C_4 , C_{1-6} , C_1-C_6 , 등을 포함한다.

[0079] "알킬"은 1 내지 8 탄소 원자의 분지 또는 직쇄 탄화수소 사슬, 가령 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 및 헵틸을 지칭한다. (C_1-C_6)알킬이 바람직하다. 용어 " C_{n-m} 알킬" 또는 (C_n-C_m) 알킬은 n 내지 m 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 임의로 치환된 때, 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1 내지 4, 1 내지 2, 또는 1)는 아래 "임의적 치환" 하에서 기술된 바와 같이 모이어티로 대체될 수 있다. 일부 양상에서, 알킬 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다.

[0080] "알킬렌"은 임의로 치환된 2가 포화 지방족 라디칼을 갖는 1 내지 10 탄소 원자, 1 내지 8 탄소 원자, 1 내지 6 탄소 원자, 1 내지 4 탄소 원자, 또는 1 내지 2 탄소 원자를 지칭한다. 임의로 치환된 때, 알킬렌 기의 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1 내지 4, 1 내지 2, 또는 1)는 아래 "임의적 치환" 하에서 기술된 바와 같이 모이어티로 대체될 수 있다. 일부 양상에서, 알킬렌 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다. 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 예시는, 비제한적으로, 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프로판-1,3-디일 등을 포함한다.

[0081] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 상응하는 직쇄-사슬 또는 분지 탄화수소 기를 지칭한다. 알케닐 기는 상기 화합물의 나머지에 알케닐 기의 부착점으로 대체된 하나의 C-H 결합을 가지는 알켄에 공식적으로 상응한다. 용어 " C_{n-m} 알케닐" 또는 (C_n-C_m) 알케닐은 n 내지 m 탄소를 갖는 알케닐 기를 지칭한다. 일부 구체예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3 탄소 원자를 함유한다. 예시 알케닐 기는, 비제한적으로, 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐, sec-부테닐, 등을 포함한다.

[0082] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 기에 상응하는 직쇄-사슬 또는 분지 탄화수소 기를 지칭한다. 알키닐 기는 상기 화합물의 나머지에 알킬 기의 부착점으로 대체된 하나의 C-H 결합을 가지는 알킨에 공식적으로 상응한다. 용어 " C_{n-m} 알키닐" 또는 (C_n-C_m) 알키닐은 n 내지 m 탄소를 갖는 알키닐 기를 지칭

한다. 예시 알킬닐 기는, 비제한적으로, 에틸닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 알킬닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3 탄소 원자를 함유한다.

[0083] "알콕시"는 화학식-OR'의 모이어티를 지칭하고, 여기서 R'은 여기서 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알킬 모이어티이다. 용어 "C_{n-m} 알콕시" 또는 (C_n-C_m) 알콕시는 알콕시 기를 지칭하고, 그의 알킬 기는 n 내지 m 탄소를 가진다. 알콕시 모이어티의 예시는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 등을 포함한다.

[0084] 알콕시 기는 비치환 또는 임의로 치환될 수 있다. 임의로 치환된 때, 알콕시 기의 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1 내지 4, 1 내지 2, 또는 1)는 아래 "임의적 치환" 하에서 기술된 바와 같이 모이어티로 대체될 수 있고, 단 에테르 산소에 알파 위치인 수소 원자가 하이드록시, 아미노, 또는 티오 기로 대체되지 않는다. 일부 양상에서, 알콕시 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다.

[0085] "알콕시카보닐"는 기 -C(O)-R'를 지칭하고 여기서 R'은 여기서 정의된 바와 같은 (C₁-C₆)알콕시이다.

[0086] 용어 "아미노"는 화학식 -NH₂의 기를 지칭한다.

[0087] 용어 "카바밀"은 화학식 -C(O)NH₂의 기를 지칭한다.

[0088] 단독 또는 다른 용어와 조합하여 사용된 용어 "카보닐"은 -C(=O)- 기를 지칭하고, 이는 C(O)로서 또한 기재될 수 있다.

[0089] 용어 "시아노" 또는 "니트릴"은 화학식 -C≡N의 기를 지칭하고, 이는 -CN 또는 CN로서 또한 기재될 수 있다.

[0090] 용어 "옥소"는 탄소에 부착된 때 카보닐 기를 형성하거나, 또는 헤테로원자에 부착되어 설포사이드 또는 설펜 기, 또는 N-옥사이드 기를 형성하는, 2가 치환체로서의 산소 원자를 지칭한다. 일부 구체예에서, 헤테로시클릭 기는 1 또는 2 옥소 (=O) 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0091] 용어 "설파이드"는 탄소에 부착된 때 티오카보닐 기 (C=S)를 형성하는, 2가 치환체로서의 황 원자를 지칭한다.

[0092] 여기서 사용된 용어 "헤테로원자"는 붕소, 인, 황, 산소, 및 질소를 포함하는 의미이다.

[0093] 여기서 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 용어 "C_{n-m} 할로알킬" 또는 (C_n-C_m) 할로알킬은 n 내지 m 탄소 원자 및 동일 또는 상이할 수 있는, 적어도 하나 내지 {2(n 내지 m)+1} 할로젠 원자를 갖는 C_{n-m} 알킬 기를 지칭한다. 일부 구체예에서, 할로젠 원자는 플루오로 원자이다. 일부 구체예에서, 할로알킬 기는 1 내지 6 또는 1 내지 4 탄소 원자를 가진다. 예시 할로알킬 기는 CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 할로알킬 기는 플루오로알킬 기이다.

[0094] 단독 또는 다른 용어와 조합하여 사용된 용어 "할로알콕시"는 화학식 -O-할로알킬의 기를 지칭하고, 여기서 할로알킬 기는 위에서 정의된 바와 같다. 용어 "C_{n-m} 할로알콕시" 또는 (C_n-C_m) 할로알콕시는 할로알콕시 기를 지칭하고, 그의 할로알킬 기는 n 내지 m 탄소를 가진다. 예시 할로알콕시 기는 트리플루오로메톡시 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 할로알콕시 기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 탄소 원자를 가진다.

[0095] "아릴"은 1가 6- 내지 14-원, 모노- 또는 바이-카보시클릭 링 (예를 들어, 두 개의 융합된 링을 갖는)을 의미하고, 여기서 모노시클릭 링은 방향족이고 바이시클릭 링 내 링 중 적어도 하나는 방향족이다. 용어 "C_{n-m} 아릴" 또는 "(C_n-C_m) 아릴"은 n 내지 m 링 탄소 원자를 갖는 아릴 기를 지칭한다. 일부 구체예에서, 아릴 기는 6 내지 약 10 탄소 원자를 가진다. 일부 구체예에서 아릴 기는 6 탄소 원자를 가진다. 일부 구체예에서 아릴 기는 10 탄소 원자를 가진다. 다르게 언급되지 않는 한, 상기 기의 원자가는 원자가 규칙이 허용하는 라디칼 이내 임의의 링의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 대표적 예시는 페닐, 나프틸, 및 인다닐, 등을 포함한다.

[0096] 아릴 기는 비치환 또는 임의로 치환될 수 있다. 임의로 치환된 때, 아릴 기의 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1 내지 5, 1 내지 2, 또는 1)는 아래 "임의적 치환" 하에서 기술된 바와 같이 모이어티로 대체될 수 있다. 일부 양상에서, 알콕시 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다.

[0097] "아릴렌"은 2가 6- 내지 14-원, 모노- 또는 바이-카보시클릭 링을 의미하고, 여기서 모노시클릭 링은 방향족이고 바이시클릭 링 내 링 중 적어도 하나는 방향족이다. 대표적 예시는 페닐렌, 나프틸렌, 및 인다닐렌, 등을 포함한다.

- [0098] "시클로알킬"은 비-방향족 탄화수소 링 시스템 (모노시클릭, 바이시클릭, 또는 폴리시클릭)을 포함하는 환화 알킬 및 알케닐 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 시클로알킬" 또는 " (C_n-C_m) 시클로알킬"은 n 내지 m 링 구성원 탄소 원자를 가지는 시클로알킬을 지칭한다. 시클로알킬 기는 모노- 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 2, 3, 또는 4 융합된 링을 갖는) 기 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 시클로알킬 기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14 링-형성 탄소 (C_{3-14})를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 14 원, 3 내지 10 원, 3 내지 6 링 구성원, 3 내지 5 링 구성원, 또는 3 내지 4 링 구성원을 가진다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 기는 모노시클릭이다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 바이시클릭이다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 기는 C_{3-6} 모노시클릭 시클로알킬 기이다. 시클로알킬 기의 링-형성 탄소 원자는 임의로 산화되어 옥소 또는 설피도 기를 형성할 수 있다. 시클로알킬 기는 또한 시클로알킬리덴을 포함한다. 일부 구체예에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 시클로알킬 기의 예시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보로닐, 노르피닐, 노르카르닐, 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 바이시클로[2.1.1]헥사닐, 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 일부 구체예에서, 시클로알킬은 3 내지 8 링 탄소의 단일 포화 카보시클릭 링, 가령 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다. 시클로알킬은 하나 이상의 치환체, 가령 1, 2, 또는 3 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 시클로알킬 치환체는 (C_1-C_6) 알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) 알콕시, 할로(C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알콕시, 할로, 아미노, 모노- 및 디(C_1-C_6)알킬아미노, 헤테로(C_1-C_6)알킬, 아실, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0099] 시클로알킬 기는 비치환 또는 임의로 치환될 수 있다. 임의로 치환된 때, 시클로알킬 기의 하나 이상의 수소 원자(예를 들어, 1 내지 4, 1 내지 2, 또는 1)는 아래 "임의적 치환" 하에서 기술된 바와 같이 모이어티로 대체될 수 있다. 일부 양상에서, 치환 시클로알킬 기는 엑소- 또는 엔도시클릭 알켄 (예를 들어, 시클로헥스-2-엔-1-일)를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 시클로알킬 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다.
- [0100] "시클로알킬옥시카보닐"는 기 $-C(O)-OR'$ 을 의미하고 여기서 R' 은 여기서 정의된 바와 같은 (C_3-C_6) 시클로알킬이다.
- [0101] "페닐옥시카보닐"는 기 $-C(O)-O$ 페닐을 지칭한다.
- [0102] "헤테로아릴"은 $-O-$, $-S(O)_n-$ (n 은 0, 1, 또는 2), $-N-$, 및 $-N(R')$ -로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의, 바람직하게는 1, 2, 3, 또는 4 링 헤테로원자, 및 탄소인 남은 링 구성원자를 함유하는 5 내지 14 링 구성원자의 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 또는 융합된 트리시클릭, 1가 라디칼을 의미하고, 여기서 모노시클릭 라디칼을 포함하는 링은 방향족이고 여기서 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 융합된 링 중 적어도 하나는 방향족이다. 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 임의의 비방향족 링의 하나의 또는 두 개의 링 탄소 원자는 $-C(O)-$, $-C(S)-$, 또는 $-C(=NH)-$ 기로 대체될 수 있다. R' 은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 또는 알킬설폰일이다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가는 원자가 규칙이 허용하는 헤테로아릴 기의 임의의 링의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 특히, 원자가 점이 질소상에 위치할 때, 부가적 질소 치환체는 존재하지 않는다. 특히, 용어 헤테로아릴은, 비제한적으로, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 프탈이미딜, 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴 (예를 들어, 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일, 등을 포함하는), 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥소1-4-일, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인돌리지닐, 나프티리딘-3-일, 프탈라진-3-일, 프탈라진-4-일, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라조일, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 (예를 들어, 테트라하이드로이소퀴놀린-4-일 또는 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일, 등을 포함하는), 피롤로[3,2-c]피리디닐 (예를 들어, 피롤로[3,2-c]피리딘-2-일 또는 피롤로[3,2-c]피리딘-7-일, 등을 포함하는), 벤조피라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 및 이의 유도체, 및 N-옥사이드 또는 이의 보호된 유도체를 포함한다.
- [0103] 5-원 헤테로아릴 링은 5 링 구성원자를 갖는 헤테로아릴 기이고 여기서 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4) 링 구성원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적 5-원 링 헤테로아릴은 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이소사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-

티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.

[0104] 6-원 헤테로아릴 링은 6 링 구성원자를 갖는 헤테로아릴 기이고 여기서 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4) 링 구성원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적 6-원 링 헤테로아릴은 피리딘, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 및 피리다지닐이다.

[0105] "헤테로아릴렌"은 $-O-$, $-S(O)_n-$ (n 은 0, 1, 또는 2), $-N-$, 및 $-N(R^{19})-$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의, 바람직하게는 1, 2, 3, 또는 4 링 헤테로원자, 및 탄소인 남은 링 구성원자를 함유하는 5 내지 14 링 구성원자의 모노시클릭, 융합된 바이시클릭, 또는 융합된 트리시클릭, 2가 라디칼을 의미하고, 여기서 모노시클릭 라디칼을 포함하는 링은 방향족이고 여기서 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 융합된 링 중 적어도 하나는 방향족이다. 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 임의의 비방향족 링의 하나의 또는 두 개의 링 탄소 원자는 $-C(O)-$, $-C(S)-$, 또는 $-C(=NH)-$ 기로 대체될 수 있다. R^{19} 은 수소, 알킬, 또는 알케닐이다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가는 원자가 규칙이 허용하는 헤테로아릴렌 기의 임의의 링의 임의의 원자 상에 위치될 수 있다. 특히, 원자가 점이 질소상에 위치할 때, 부가적 질소 치환체는 존재하지 않는다. 특히, 용어 헤테로아릴렌, 비제한적으로, 티엔-디일, 벤조[d]이소사졸-디일, 벤조[d]이소티아졸-디일, 1*H*-인다졸-디일 (N1 위치에서 R^{19} 로 임의로 치환된), 벤조[d]옥사졸-디일, 벤조[d]티아졸-디일, 1*H*-벤조[d]이미다졸-디일 (N1 위치에서 R^{19} 로 임의로 치환된), 1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-디일 (N1 위치에서 R^{19} 로 임의로 치환된), 이미다자조[1,2-*a*]피리딘-디일, 신놀린-디일, 퀴놀린-디일, 피리딘-디일, 1-옥사이드-피리딘-디일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-디일, 및 2,3-디하이드로이미다자조[1,2-*a*]피리딘-디일, 등을 포함한다.

[0106] 여기서 사용된, "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클로"는 비-방향족 링 또는 링 시스템을 지칭하고, 이는 하나 이상의 알케닐렌 기의 일부로서 링 구조를 임의로 함유할 수 있고, 붕소, 질소, 황, 산소, 및 인으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 링 구성원을 가지고, 이는 4-14 링 구성원, 4-10 링 구성원, 4-7 링 구성원, 또는 4-6 링 구성원을 가진다. 모노시클릭 4-, 5-, 6-, 및 7-원 헤테로시클로알킬 기는 용어 "헤테로시클로알킬" 내에 포함된다. 헤테로시클로알킬 기는 모노- 또는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 두 개의 또는 3 융합된 또는 가교된 링을 갖는) 링 시스템 또는 스피로사이클을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬 기는 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 기이다. 헤테로시클로알킬 기의 링-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 임의로 산화되고 옥소 또는 설피도 기 또는 다른 산화된 연결 (예를 들어, C(O), S(O), C(S), S(O)₂, N-옥사이드, 등.)을 형성할 수 있거나 또는 질소 원자가 4차화될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 링-형성 탄소 원자 또는 링-형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 3 이중 결합을 함유한다. 일부 구체예에서, 헤테로시클로알킬 기는 0 내지 2 이중 결합을 함유한다. 헤테로시클로알킬 링에 융합된 (즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 링, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 아제핀, 등의 벤조 또는 티에닐 유도체를 가지는 모이어티도 헤테로시클로알킬의 정의 내에 또한 포함된다. 융합된 방향족 링을 함유하는 헤테로시클로알킬 기는 융합된 방향족 링의 링-형성 원자를 포함하는 임의의 링-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기의 예시는 아제티디닐, 아제파닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 모르폴리노, 3-옥사-9-아자피로[5.5]운데카닐, 1-옥사-8-아자피로[4.5]데카닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 피라닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 트로파닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-*c*]피리디닐, 및 티오모르폴리노를 포함한다.

[0107] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클로"는 비치환 또는 임의로 치환될 수 있다. 임의로 치환된 때, 상기 기의 하나 이상의 수소 원자 (예를 들어, 1 내지 4, 1 내지 2, 또는 1)는 플루오로, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 티오, 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 모이어티로 대체될 수 있다. 일부 양상에서, 치환 헤테로사이클릴 기는 엑소- 또는 엔도시클릭 알켄 (예를 들어, 시클로헥스-2-엔-1-일)을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 헤테로사이클릴 기는 비치환 또는 임의로 치환되지 않는다.

[0108] **임의적 치환**

[0109] 기는 명백히 다르게 제공되지 않는 한 여기서 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환"은 치환 또는 비치환됨을 지칭한다. 특정의 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환"은 치환 또는 비치환될 수 있는 기 (예를 들어, "치환" 또는 "비치환" 알

킬, "치환" 또는 "비치환" 알케닐, "치환" 또는 "비치환" 알키닐, "치환" 또는 "비치환" "치환" 또는 "비치환" 사이클로알킬, "치환" 또는 "비치환" 헤테로시클로알킬, "치환" 또는 "비치환" 아릴 또는 "치환" 또는 "비치환" 헤테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 기에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어, 치환시 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응에 의해 자발적으로 변형을 겪지 않는 화합물을 야기하는 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과와 위치가 치환될 경우, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하고 예컨대 안정한 화합물의 형성을 야기하는 본원에 기재된 임의의 치환기로 치환하는 것을 포함하도록 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 그러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이머의 형성을 야기하는 본원에 기재된 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본발명은 어떤 방식으로든 여기서 기술된 예시적 치환체에 제한되는 의도가 아니다.

[0110] 예시적 탄소 원자 치환체는, 비제한적으로, 할로젠 (할로), $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, (C_3-C_{10}) 카보시클로알킬, 3-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴을 포함하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0111] 또는 탄소 원자 상의 두 개의 같은 자리 수소들은 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0112] R^{aa} 의 각각의 경우는 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 퍼할로알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 3-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 또는 두 개의 R^{aa} 기는 결합하여 3-14 원 헤테로시클로알킬 또는 5-14 원 헤테로아릴 링을 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0113] R^{bb} 의 각각의 경우는 수소, (C_1-C_{10}) 퍼할로알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 또는 두 개의 R^{bb} 기는 결합하여 3-14 원 헤테로시클로알킬 또는 5-14 원 헤테로아릴 링을 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0114] R^{cc} 의 각각의 경우는 수소, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 퍼할로알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 3-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 또는 두 개의 R^{cc} 기는 결합하여 3-14 원 헤테로시클로알킬 또는 5-14 원 헤테로아릴 링을 형성하고, 여기서 각각의

알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0115] R^{dd}의 각각의 경우는 할로젠, -CN, -NO₂, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, (C₁-C₁₀) 알킬, (C₁-C₁₀) 퍼할로알킬, (C₂-C₁₀) 알케닐, (C₂-C₁₀) 알키닐, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 3-10 원 헤테로시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 5-10 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고, 또는 두 개의 같은 자리 R^{dd} 치환체는 결합하여 =O 또는 =S을 형성할 수 있고;

[0116] R^{ee}의 각각의 경우는 (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 퍼할로알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 3-10 원 헤테로시클로알킬, 및 3-10 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고;

[0117] R^{ff}의 각각의 경우는 수소, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 퍼할로알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 또는 두 개의 R^{ff} 기는 결합하여 3-10 원 헤테로시클로알킬 또는 5-10 원 헤테로아릴 링을 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고; 그리고

[0118] R^{gg}의 각각의 경우는 독립적으로, 할로젠, -CN, -NO₂, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ 알킬, -ON(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₃⁺X⁻, -NH(C₁₋₆ 알킬)₂⁺X⁻, -NH₂(C₁₋₆ 알킬)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬), -N(OH)(C₁₋₆ 알킬), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ 알킬, -SS(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ 알킬), -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -OCO₂(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)OC₁₋₆ 알킬, -C(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂OC₁₋₆ 알킬, -OSO₂C₁₋₆ 알킬, -SOC₁₋₆ 알킬, -Si(C₁₋₆ 알킬)₃, -OSi(C₁₋₆ 알킬)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ 알킬)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ 알킬), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ 알킬), -C(=S)SC₁₋₆ 알킬, -SC(=S)SC₁₋₆ 알킬, -P(=O)₂(C₁₋₆ 알킬), -P(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, (C₁-C₆) 알킬, (C₁-C₆) 퍼할로알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴, 3-10 원 헤테로시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴; 또는 두 개의 같은 자리 R^{gg} 치환체는 결합하여 =O 또는 =S을 형성할 수 있고; 여기서 X⁻는 반대이온이다.

[0119] 상기한 바와 같이, 질소 원자 원자가가 허용하는 대로 치환 또는 비치환될 수 있고, 1차, 2차, 3차, 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적 질소 원자 치환체는, 비제한적으로, 수소, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc},

$-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 퍼할로알킬, (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 3-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴을 포함하고, 또는 두 개의 R^{cc} 기에 부착된 N 원자는 결합하여 3-14 원 헤테로시클로알킬 또는 5-14 원 헤테로아릴 링을 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 위에서 정의된 바와 같다.

[0120]

특정의 구체예에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 질소 보호 기 (또한 "아미노 보호 기"로 여기서 언급됨)이다. 질소 보호 기는, 비제한적으로, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, (C_1-C_{10}) 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), (C_2-C_{10}) 알케닐, (C_2-C_{10}) 알키닐, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 3-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, 및 5-14 원 헤테로아릴 기를 포함하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} , 및 R^{dd} 는 여기서 정의된 바와 같다. 질소 보호 기는 본업계에서 널리 공지되어 있고 여기에 참조로서 포함된 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에서 상세히 기술된 것을 포함한다.

[0121]

예를 들어, 질소 보호 기 가령 아미드 기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는, 비제한적으로, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤리나미드, 3-피리딜카복사미드, *N*-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, *p*-페닐벤즈아미드, *o*-니트로페닐아세트아미드, *o*-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (*N*'-디티오벤질옥시아실아미도)아세트아미드, 3-(*p*-하이드록시페닐)프로판아미드, 3-(*o*-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, *o*-니트로신나미드, *N*-아세틸메티오닌 유도체, *o*-니트로벤즈아미드, 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함한다.

[0122]

질소 보호 기 가령 카바메이트 기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는, 비제한적으로, 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트, 9-플루오레닐메틸 카바메이트 (Fmoc), 9-(2-설포)플루오레닐메틸 카바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카바메이트, 2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옴산틸)]메틸 카바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카바메이트 (페노c), 2,2,2-트리클로로에틸 카바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카바메이트 (DB-*t*-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐일)에틸 카바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트 (*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트 (Pyoc), 2-(*N,N*-디시클로헥실카복사아미도)에틸 카바메이트, *t*-부틸 카바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카바메이트 (Adoc), 비닐 카바메이트 (Voc), 알릴 카바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, *N*-하이드록시피리디닐 카바메이트, 알킬디티오 카바메이트, 벤질 카바메이트 (Cbz), *p*-메톡시벤질 카바메이트 (Moz), *p*-니토벤질 카바메이트, *p*-브로모벤질 카바메이트, *p*-클로로벤질 카바메이트, 2,4-디클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설피닐벤질 카바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카바메이트, 디페닐메틸 카바메이트, 2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설포닐에틸 카바메이트, 2-(*p*-톨루엔설포닐)에틸 카바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포이오이소프로필 카바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시이노에틸 카바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카바메이트, *p*-(디하이드록시보릴)벤질 카바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카바메이트 (Tcroc), *m*-니트로페닐 카바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카바메이트, *o*-니트로벤질 카바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카바메이트, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-아밀 카바메이트, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-시이노벤질 카바메이트, 시클로부틸 카바메이트, 시클로헥실 카바메이트, 시클로펜틸 카바메이트, 시클로프로필메틸 카바메이트, *p*-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카바메이트, *o*-(*N,N*-디메틸카복사아미도)

벤질 카바메이트, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카복스아미도)프로필 카바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-푸라닐메틸 카바메이트, 2-아이오도에틸 카바메이트, 이소보르닐 카바메이트, 이소부틸 카바메이트, 이소니코티닐 카바메이트, *p*-(*p*'-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸시클로부틸 카바메이트, 1-메틸시클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-트리-*t*-부틸페닐 카바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카바메이트를 포함한다.

[0123]

질소 보호 기 가령 설펜아미드 기 (예를 들어, -S(=O)₂R^{aa})는, 비제한적으로, *p*-톨루엔설펜아미드 (Ts), 벤젠설펜아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설펜아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠설펜아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설펜아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설펜아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠설펜아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠설펜아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설펜아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설펜아미드 (Pmc), 메탄설펜아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄설펜아미드 (SES), 9-안트라센설펜아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설펜아미드 (DNMBS), 벤질설펜아미드, 트리플루오로메틸설펜아미드, 및 페나실설펜아미드를 포함한다.

[0124]

다른 질소 보호 기는, 비제한적으로, 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, *N'*-*p*-톨루엔설펜아미노아실 유도체, *N'*-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, *N*-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-디티아숙신이미드 (Dts), *N*-2,3-디페닐말레이미드, *N*-2,5-디메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STA염기), 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴아민, *N*-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), *N*-3-아세트옥시프로필아민, *N*-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피로올린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, *N*-벤질아민, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-디벤조수베틸아민, *N*-트리페닐메틸아민 (Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), *N*-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, *N*-페로세닐메틸아미노 (Fcm), *N*-2-피코릴아미노 *N'*-옥사이드, *N*-1,1-디메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-*p*-메톡시벤질리덴아민, *N*-디페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, *N*-(*N'*,*N'*-디메틸아미노메틸렌)아민, *N,N'*-이소프로필리덴디아민, *N*-*p*-니트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, *N*-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-시클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, *N*-보란 유도체, *N*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-니트로아민, *N*-니트로소아민, 아민 *N*-옥사이드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포라미데이트, 디벤질포스포라미데이트, 디페닐 포스포라미데이트, 벤젠설펜아미드, *o*-니트로벤젠설펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠설펜아미드, 펜타클로로벤젠설펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠설펜아미드, 트리페닐메틸설펜아미드, 및 3-니트로피리딘설펜아미드 (Npys)을 포함한다.

[0125]

특정의 구체예에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환체는 산소 보호 기 (또한 "하이드록실 보호 기"로 여기서 언급됨)이다. 산소 보호 기는, 비제한적으로, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{cc}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, 및 -P(=O)(NR^{bb})₂을 포함하고, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 여기서 정의된 바와 같다. 산소 보호 기는 본업계에서 널리 공지되어 있고 여기에 참조로서 포함된 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에서 상세히 기술된 것을 포함한다.

[0126]

예시적 산소 보호 기는, 비제한적으로, 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), *t*-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), *p*-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (*p*-AOM), 구아아아콜메틸 (GUM), *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라하이드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S,S-디옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로

푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, *t*-부틸, 알릴, *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), *p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, *p*-니트로벤질, *p*-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, *p*-시아노벤질, *p*-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥사이드, 디페닐메틸, *p,p'*-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수메틸, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, *p*-메톡시페닐디페닐메틸, 디(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4', 4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4', 4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4', 4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4', 4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피페닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥사이드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트라이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸 t 헥실실릴, *t*-부틸디메틸실릴 (TBDMS), *t*-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-*p*-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), *t*-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, *p*-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 메틸 카보네이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트 (Fmoc), 에틸 카보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카보네이트 (TMSEC), 2-(페닐설폰닐)에틸 카보네이트 (Psec), 2-(tri페닐포스포니오) 에틸 카보네이트 (Peoc), 이소부틸 카보네이트, 비닐 카보네이트, 알릴 카보네이트, *t*-부틸 카보네이트 (BOC 또는 Boc), *p*-니트로페닐 카보네이트, 벤질 카보네이트, *p*-메톡시벤질 카보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카보네이트, *o*-니트로벤질 카보네이트, *p*-니트로벤질 카보네이트, *S*-벤질티오키카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 메틸 디티오키카보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (*E*)-2-메틸-2-부테노에이트, *o*-(메톡시아실)벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트, 알킬 *N,N,N',N'*-테트라메틸포스포로디아미테이트, 알킬 *N*-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐설포네이트, 설포에이트, 메탄설포네이트 (메실레이트), 벤질설포네이트, 및 토실레이트 (Ts)을 포함한다.

[0127] 특정의 구체예에서, 황 원자 상에 존재하는 치환체는 황 보호 기 (또한 "티올 보호 기"로 여기서 언급됨)이다. 황 보호 기는, 비제한적으로, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 을 포함하고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 여기서 정의된 바와 같다. 황 보호 기는 본업계에서 널리 공지되어 있고 여기에 참조로서 포함된 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에서 상세히 기술된 것을 포함한다.

[0128] 여기서 사용된, "이탈 기" (LG)는 헤테로분해 결합 분해에서 전자쌍과 함께 이탈하는 분자 단편을 지칭하는 업계에서 이해되는 용어이고, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 여기서 사용된, 이탈기는 친핵체에 의해 대체가능한 원자 또는 기일 수 있다. 예를 들어, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502) 참조. 예시적 이탈 기는, 비제한적으로, 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도), $-OR^{aa}$ (0 원자가카보닐 기에 부착된 때, 여기서 R^{aa} 는 여기서 정의된 바와 같다), $-O(C=O)R^{LG}$, 또는 $-O(SO)_2R^{LG}$ (예를 들어, 토실, 메실, 베실)을 포함하고, 여기서 R^{LG} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정의 구체예에서, 이탈 기는 할로젠이다.

[0129] 정의가 위에서 주어진 용어는 특히 실시예에서 예시된다.

- [0130] 여기서 기술된 각각의 반응에 대한 "수율"은 이론적 수율의 퍼센트로서 표현된다.
- [0131] 본발명의 목적을 위한 "환자"는 인간 및 임의의 다른 동물, 특히 포유동물, 및 다른 유기체를 포함한다. 따라서 본방법은 인간 치료법 및 동물 용도 둘 다에 적용가능하다. 바람직한 구체예에서 환자는 포유동물이고, 가장 바람직한 구체예에서 환자는 인간이다. 바람직한 포유동물의 예시는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 및 유인원을 포함한다.
- [0132] "키나제-의존성 질환 또는 조건"은 하나 이상의 키나제의 활성화에 의존하는 병리학적 조건을 지칭한다. 키나제는 직접적으로 또는 간접적으로 증식, 부착, 이동, 분화, 및 침윤을 포함하는 다양한 세포 활성화의 신호 전달 경로에 결합한다. 키나제 활성화와 관련된 질환은, 고체 암 성장을 지지하고 병다른 질환과 관련된 병리학적 혈관신생인 암 성장을 포함하고, 여기서 과잉 국소 혈관신생은 가령 안과 질환 (당뇨병성 신증, 노화-관련 황반변성, 등) 및 염증 (건선, 류마티스성 관절염, 등)을 수반한다.
- [0133] "치료적으로 효과적인 양"은 환자에게 투여된 때, 질환증상을 완화시키는 본발명의 화합물의 양이다. "치료적으로 효과적인 양"을 구성하는 본발명의 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 그 경증도, 치료될 환자의 나이 등에 따라 다양하다. 치료적으로 효과적인 양은 그의 지식 및 본 개시물에 대해 일상적으로 본업계에서의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.
- [0134] "암"은 비제한적으로 다음을 포함하는 세포-증식성 질환 상태를 지칭한다: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 머리 및 목: 머리 및 목의 편평상피세포암종, 후두 및 하인두암, 비강 및 부비강암, 비안두암, 침샘암, 구강 및 구인두 암; 폐: 기관지 암종 (편평상피세포, 비분화 소세포, 비분화 대세포, 선암종, 비-소세포 폐 암), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 파오종, 증피종; 결장: 결장암, 선암종, 위장관 기질암, 림프종, 암양종, Turcot 증후군; 위장관: 위암, 위식도 접합부 선암종, 식도 (편평상피세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 암양종암, 비포마), 소장 (선암종, 림프종, 암양종암, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관형 선종, 용모선종, 파오종, 평활근종); 유방: 전이성 유방암, 원위치 관 암종, 침습성 관 암종, 관형 암종, 수질 암종, 점액성 암종, 원위치 소엽 암종, 삼중 음성 유방 암; 비뇨생식관: 신장 (선암종, 율름 암 [신장아세포종], 림프종, 벽혈병, 신장 세포 암종), 방광 및 요도 (편평상피세포 암종, 전이 세포 암종, 선암종, 유로상피 암종), 전립선 (선암종, 육종, 거세 내성 전립선 암), 고환 (정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종암, 지방종), 투명 세포 암종, 유두 암종; 간: 간암종 (간세포 암종), 담관 암종, 간아세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (망상 세포 육종), 다중 골수종, 악성 거대 세포 암 척색종, 골연골종 (골골연골 외골종), 양성 연골종, 연골아세포종, 연골점액섬유종, 유골골종, 및 거대 세포 암; 갑상선: 수질 갑상선암, 분화 갑상선암, 유두 갑상선암, 여포 갑상선암, 휘르틀 세포암, 및 역형성 갑상선 암; 신경계: 두개골 (골암, 혈관종, 과립종, 황색종, 변형성골염), 뇌막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상 세포종, 골수아세포종, 신경교종, 뇌질피복 세포종, 종자세포종 [송과체종], 다형성교아세포종, 희소돌기신경교종, 신경집종, 망막아세포종, 선천적 암), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암), 자궁경부 (자궁경부 암종, 예비-암 자궁경부 형성 장애), 난소 (난소 암종 [장액낭샘암종, 점액성 낭샘암종, 비분류 암종], 과립-난포 세포암, Sertoli-Leydig 세포암, 난소고환종, 악성 기형종), 음문 (편평상피세포 암종, 상피암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평상피세포 암종, 포도상 육종 (배아 횡문근육종), 자궁관 (암종); 혈액학: 혈액 (골수성 벽혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구 벽혈병, 만성 림프구 벽혈병, 골수증식성 질환, 다중 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평상피세포 암종, 카포시 육종, 비정형 색소모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 그리고 부신: 신경아세포종. 따라서, 여기서 제공된 용어 "암성 세포"는 상기한 병태 중 어느 하나에 걸린 세포를 포함한다.
- [0135] "약학적으로 허용가능한 염"은 "약학적으로 허용가능한 산 부가 염" 및 "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"을 포함한다. "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 무기 산 가령 하이드로클로르산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 인산, 등, 또한 유기 산 가령 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 등으로 형성된, 유리 염기의 생물학적 효과를 보유하고 생물학적으로 또는 다르게 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다.

[0136] "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 무기 염기 가령 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염, 등으로부터 유도된 것을 포함한다. 예시적 염은 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용가능한 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은, 비제한적으로, 자연 발생 치환 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 가령 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코자민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지, 등을 포함하는 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환 아민의 염을 포함한다. 예시적 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다. (예를 들어, S. M. Berge, 등, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19 참조, 이는 여기에 참조로서 포함됨)

[0137] 여기서 사용된 용어, "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 의미이다. 용어는 또한, 예를 들어, 합성으로, 생물학적 공정 (예를 들어, 대사 또는 효소 전환), 또는 이의 조합을 통해 제조된 방법에 무관하게, 본발명의 화합물을 지칭하는 의미이다.

[0138] 본발명의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물 내 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일 원자수지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.

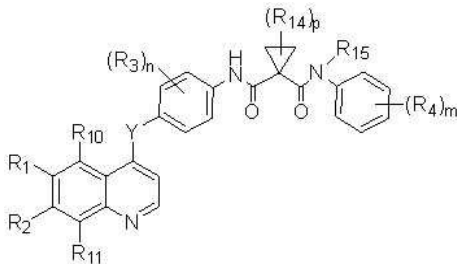
[0139] 여기서 개시된 및/또는 청구된 공정 단계 또는 서열 중 어느 하나는 불활성 가스 대기 하에서, 특히 아르곤 또는 질소 하에서 수행될 수 있다. 또한, 본발명의 방법은 반-연속 또는 연속 공정, 더욱 바람직하게는 연속 공정으로서 수행될 수 있다.

[0140] 또한, 여기서 기술된 공정 단계 및 서열 중 많은 것은 단축될 수 있다.

[0141] 일반적으로, 이 출원에서 사용된 명명법은 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)에 의해 채택된 명명 규칙에 기초한다. 여기서 도시된 화학적 구조는 CHEMDRAW®를 사용하여 제작했다. 여기서 구조 내 탄소, 산소, 또는 질소 원자 상에 나타나는 개방 원자가는 수소 원자의 존재를 나타낸다.

[0142] 본발명의 구체예

[0143] 한 양상은 화학식 A의 화합물:

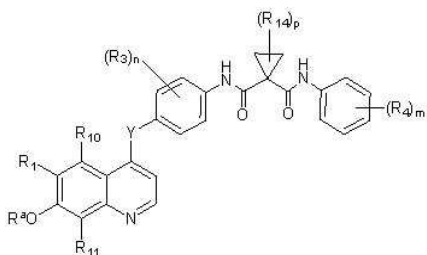


[0144]

[0145] A

[0146] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 여기서 화학식A 내 변수 및 치환체는 본발명의 요약에서 정의된 바와 같다.

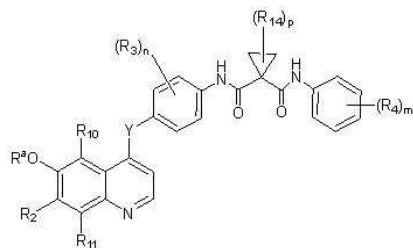
[0147] 이 양상의 하나의 구체예에서, 화학식 A의 화합물은 화학식 A-1의 화합물이다.



[0148]

[0149] A-1

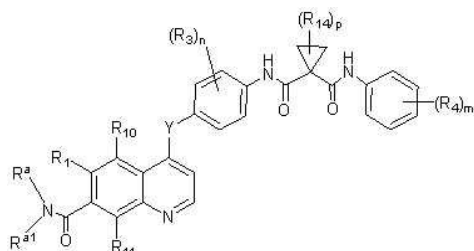
[0150] 이 양상의 또다른 구체예에서, 화학식 A의 화합물은 화학식 A-2의 화합물이다.



[0151]

[0152] A-2

[0153] 이 양상의 추가 구체예에서, 화학식 A의 화합물은 화학식 A-3의 화합물이고:



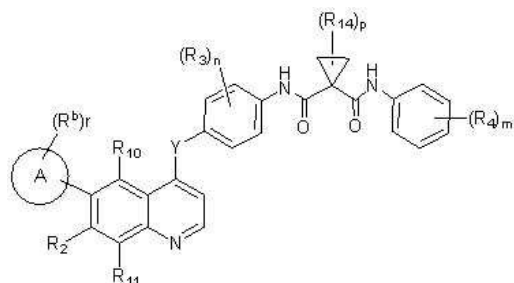
[0154]

[0155] A-3

[0156] 여기서 R^{a1} 는 -H 또는 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0157] 추가 구체예에서, 화학식 A-3의 화합물 내 R_1 는 -H이다.

[0158] 이 양상의 추가 구체예에서, 화학식 A의 화합물은 화학식 A-4의 화합물이고:



[0159]

[0160] A-4

[0161] 여기서 링 A는 5- 내지 14-원 헤테로아릴; 그리고 아래첨자 r은 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0162] 이 구체예에서, R_2 는 -H이다.

[0163] 추가 구체예에서, 화학식 A-4 내 r은 1 또는 2이다.

[0164] 화학식 A의 추가 구체예에서: R_1 는 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, 또는 $-S(O)_2R^a$ 이고, R_2 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, $-CN$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOR^a)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0165] 이 구체예의 하나의 구체예에서, R_1 는 -H이다.

[0166] 추가 구체예에서: R_1 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, -CN, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NOR^a)R^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂, 및 -S(O)₂NR^aR^a로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0167] R_2 는 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로, -OR^a, -NO₂, -NH₂, -NHR^a, -NR^aR^a, -SR^a, -SOR^a, 또는 -S(O)₂R^a이다.

[0168] 이 구체예의 하나의 구체예에서, R_2 는 -H이다.

[0169] 또다른 구체예에서:

[0170] R_1 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, -CN, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOR^a)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂, 또는 -S(O)₂NR^aR^a; 그리고

[0171] R_2 는 -H, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, (4-14 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NOR^a)R^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂; 그리고 -S(O)₂NR^aR^a로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0172] 이 구체예의 하나의 구체예에서, R_2 는 -H이다.

[0173] 또다른 구체예에서:

[0174] R_1 는 -H, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, (4-14 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NOR^a)R^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a),

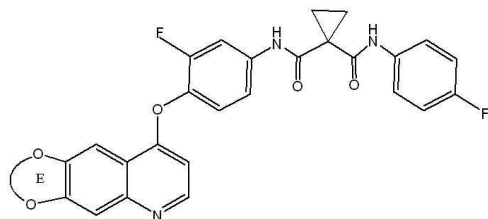
$-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0175] 이 구체예의 하나의 구체예에서, R_1 는 -H이다.

[0176] 또다른 추가 구체예에서:

[0177] R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 융합된 (C_3 - C_7) 시클로알킬 링 또는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링을 형성하고; 여기서 융합된 (C_3 - C_7) 시클로알킬 링 또는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고, 단 상기 화합물은 1-[2-(4-플루오로-페닐)-아세틸]-시클로프로판카복실산 [3-플루오로-4-(7,8,10,11,13,14-헥사하이드로-6,9,12,15-테트라옥사-1-아자-시클로도데카[b]나프탈렌-4-일옥시)-페닐]-아미드가 아니다.

[0178] 추가 구체예에서: R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 융합된 (C_3 - C_7) 시클로알킬 링 또는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링을 형성하고, 여기서 융합된 (C_3 - C_7) 시클로알킬 링 또는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬 링은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 각각 임의로 치환되고, 단 상기 화합물은 다음 화학식을 갖는 화합물이 아니다:



[0179]

[0180] 여기서 링 E는 융합된 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬.

[0181] 또다른 구체예에서, 화학식 A, A-1, 또는 A-3, 또는 A-4의 화합물 내 R_1 는 -H, (C_1 - C_6) 알킬, (C_2 - C_6) 알케닐, (C_2 - C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) 알킬)R^a$, -CN, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, (C_3 - C_6) 시클로알킬, 및 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0182] 또다른 구체예에서, R_1 는 -H, (C_1 - C_6) 알킬, (C_2 - C_6) 알케닐, (C_2 - C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) 알킬)R^a$, -CN, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, (C_3 - C_6) 시클로알킬, 및 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0183] R_2 는 H, 임의로 치환된 (C_1 - C_6) 알킬, 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, 또는 $-S(O)_2R^a$ 이다.

[0184] 또다른 구체예에서, R_1 는 -H, (C_1 - C_6) 알킬, (C_2 - C_6) 알케닐, (C_2 - C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) 알킬)R^a$, -CN, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, (C_3 - C_6) 시클로알킬; 및 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0185] R_2 는 -H, 할로, (C_1 - C_6) 알킬, (C_2 - C_6) 알케닐, (C_2 - C_6) 알키닐, (C_1 - C_6) 할로알킬, (C_1 - C_6) 할로알콕시, (C_6 - C_{10}) 아릴, (C_3 - C_{10}) 시클로알킬, (C_6 - C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3 - C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, (4-14 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, -CN, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NOR^a)R^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$; 그리고 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루

어진 그룹으로부터 선택된다.

[0186] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) \text{ 알킬})R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 및 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0187] R_2 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-CN$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NOR^a)R^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 또는 $-S(O)_2NR^aR^a$ 이다.

[0188] 추가 구체예에서, R_1 는 $-H$, $R^aNHCH(O)-$, $R^aOC(O)-$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 또는 $-C(=NO-CH_3)R^a$ 이고, R_2 는 2-메톡시에틸아미노, 아제티딘-1-일, 메틸아미노, 3-모르폴리노프로폭시, 2-메톡시에톡시, 2-하이드록시에톡시, 프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 메톡시카보닐, 카복시, 카바모일, 메틸카바모일, (2-하이드록시에톡시)카바모일, (2,2-디하이드록시에톡시)카바모일, (옥세탄-3-일옥시)카바모일, 메톡시카바모일, 2-트리메틸실릴에티닐, 에티닐, 설파모일, 아세틸, 및 $-C(=NOCH_3)CH_3$ 로부터 선택된다.

[0189] 화학식 A, 및 A-2의 추가 구체예에서, 및 R_2 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) \text{ 알킬})R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, 및 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0190] 추가 구체예에서, R_1 는 $-H$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, 또는 $S(O)_2R^a$ 이고,

[0191] R_2 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) \text{ 알킬})R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, 페닐, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0192] 추가 구체예에서, R_1 는 $-H$, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, 및 $-S(O)_2R^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0193] R_2 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) \text{ 알킬})R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0194] 추가 구체예에서, R_1 는 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, $-CN$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NOR^a)R^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0195] R_2 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6) \text{ 알킬})R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$,

$-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0196] 추가 구체예에서, R_1 는 $-H$, 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, (4-14 원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOR^a)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$, 및 $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0197] R_2 는 $-H$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, $-C(=NO-(C_1-C_6)알킬)R^a$, $-CN$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0198] 추가 구체예에서, R_1 는 2-메톡시에틸아미노, 아제티딘-1-일, 메틸아미노, 3-모르폴리노프로폭시, 2-메톡시에톡시, 2-하이드록시에톡시, 프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 메톡시카보닐, 카복시, 카바모일, 메틸카바모일, 2-옥사졸릴, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 4-이속사졸릴, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 1-메틸-피라졸-4-일, 2-메틸-피라졸-3-일, 2-에틸-피라졸-3-일, 2-(2-하이드록시에틸)-피라졸-3-일, 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피라졸-3-일, 2-(2-플루오로에틸)-피라졸-3-일, 2-(2,2-디플루오로에틸)-피라졸-3-일, 2-트리플루오로메틸-피라졸-3-일, 2-디플루오로메틸-피라졸-3-일, 1-메틸-이미다졸-4-일, 1-메틸-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-2-일, (2-하이드록시에톡시)카바모일, (2,2-디하이드록시에톡시)카바모일, (옥세탄-3-일옥시)카바모일, 메톡시카바모일, 2-트리메틸실릴에틸닐, 에틸닐, 1,3,4-옥사디아졸-3-일, 1H-1,2,3-트리아졸-5-일, 설파모일, 아세틸, 및 $-C(=NOCH_3)CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0199] R_2 는 $-H$, $-R^aNHC(O)-$, $-R^aOC(O)-$, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 또는 $-C(=NO-CH_3)R^a$ 이다.

[0200] 화학식 A-4의 추가 구체예에서, 아래첨자 r 은 1 또는 2이다.

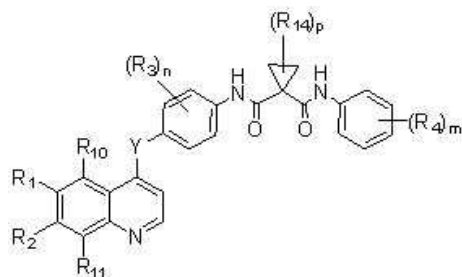
[0201] 상기 양상 및 구체예의 추가 구체예에서, R_{10} 및 R_{11} 는 각각 $-H$ 이다.

[0202] 상기 양상 및 구체예의 추가 구체예에서, 아래첨자 n 은 1이다.

[0203] 상기 양상 및 구체예의 추가 구체예에서, 아래첨자 m 은 1이다.

[0204] 상기 양상 및 구체예의 추가 구체예에서, 아래첨자 p 은 1이다.

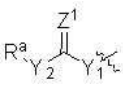
[0205] 또다른 구체예, 화학식 A의 화합물은 화학식 B의 화합물:



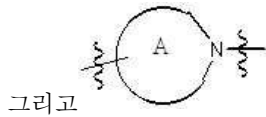
[0206]

[0207] B

[0208] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R_1 및 R_2 는 화학식 A의 (i), (ii), 또는 (iii)에서 정의된 바와 같고; 그리고 R_3 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_4 , n , p , m 및 Y 는 다음과 같이 정의되고:

- [0209] 각각의 R_3 는 -H, 할로, -OH, -CN, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(C_1-C_6)$ 알킬 $_2$, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬, 여기서 (C_1-C_6) 알콕시, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(C_1-C_6)$ 알킬 $_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, (C_3-C_6) 시클로알킬은 각각 임의로 치환되고;
- [0210] 각각의 R_{10} 및 R_{11} 는 -H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 및 (C_1-C_6) 할로알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0211] 각각의 R_{14} 는 -할로, -OH, $-NH_2$, -CN, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-COOH$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(C_1-C_6)$ 알킬 $_2$, 페닐, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, (4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, (5- 내지 6-원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 및 $-OR^c$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R_{14} 의 (C_1-C_6) 알킬, 페닐, 페닐- (C_1-C_2) 알킬렌, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, (4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 및 (5- 내지 6-원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-은 각각 임의로 치환되고;
- [0212] 각각의 R_4 는 독립적으로 -H, 할로, -OH, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, 및 (C_1-C_6) 할로알콕시로부터 선택되고, 여기서 (C_1-C_6) 알킬은 각각 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, 및 (C_1-C_6) 할로알콕시는 각각 독립적으로 임의로 치환됨;
- [0213] 각각의 R^a 는 -H, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 싸이클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로싸이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 싸이클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 및 (4-14 원 헤테로싸이클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 싸이클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 4-14 원 헤테로싸이클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴- (C_1-C_4) 알킬렌-, (C_3-C_{10}) 싸이클로알킬- (C_1-C_4) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)- (C_1-C_4) 알킬렌-, 및 (4-14 원 헤테로싸이클로알킬)- (C_1-C_4) 알킬렌-은 각각 독립적으로 임의로 치환됨;
- [0214] n, p, 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수; 그리고
- [0215] Y는 -O-, -S-, -SO-, -SO $_2$ -, -NH-, 및 $-N((C_1-C_6)$ 알킬)-로부터 선택된다.
- [0216] 화학식 A 및 B의 하나의 구체예에서:
- [0217] (i) R_1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:
- [0218] (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로시클로알킬, 여기서 (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_6-C_{10}) 아릴, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 임의로 치환됨,
- [0219] $-CN$, $-P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)_2$, $B(OH)_2$, $B(OR^a)_2$,
- [0220] X_2R^a , 여기서 X_2 는 $-NHO-$, $-NH-S(O)-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)-$, $-NH-S(O)_2-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2R^a-$, $-NH-S(O)-NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)NH-$, $-NH-S(O)_2NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NHC(O)-$, 및
- [0221]  여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:
- [0222] Y_1 은 부재, 또는 $-NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, 또는 $-O-$,
- [0223] Y_2 은 부재, 또는 $-O-$, $-NH-$, $-NHO-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N_2H_2-$, $-NH-S(O)-$, 또는 $-NH-S(O)_2-$; 또는

[0224] Y_2 는 또는 임의로 치환되고, 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서 링 A는 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 링;



[0225] Z^1 은 O, NH, N-(C₁-C₆) 알킬, NOH, NO-(C₁-C₆) 알킬, 또는 NCN; 그리고

[0226] R_2 는:

[0227] -H 또는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 기이고:

[0228] (C₁-C₆) 알킬, 할로, -NO₂, 및 X_1R^a , 여기서 X_1 는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂NR^a-, -NH-, 및 -N-(C₁-C₆) 알킬-, 여기서 (C₁-C₆) 알킬은 임의로 치환된다.

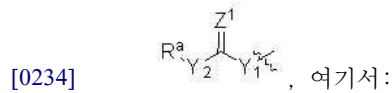
[0229] A 및 B의 또다른 구체예에서:

[0230] (ii) R_1 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0231] (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로시클로알킬, 여기서 (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴, 및 4-14 원 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 임의로 치환됨;

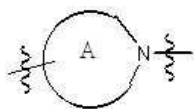
[0232] P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OH)₂, B(OR^a)₂, CN,

[0233] X_2R^a , 여기서 X_2 는 -NHO-, -NH-S(O)-, -N-(C₁-C₆)알킬-S(O)-, -NH-S(O)₂-, -N-(C₁-C₆) 알킬-S(O)₂R^a-, -NH-S(O)-NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-S(O)NH-, -NH-S(O)₂NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-S(O)₂NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NHC(O), 및



[0235] Y_1 은 부재, 또는 -NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-, 또는 -O-,

[0236] Y_2 은 부재, 또는 -O-, -NH-, -NHO-, -N-(C₁-C₆) 알킬-, -N₂H₂-, -NH-S(O)-, 또는 -NH-S(O)₂, 또는



[0237] Y_2 는 임의로 치환된 , 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서 링 A는 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 링;

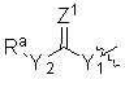
[0238] Z^1 는 -O-, -NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-, -NOH-, -NO-(C₁-C₆) 알킬-, 또는 -NCN-; 그리고

[0239] R_2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

[0240] H, 할로, (C₁-C₆) 알킬, (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-14 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 여기서 (C₂-C₆) 알케닐, (C₂-C₆) 알키닐, (C₁-C₆) 할로알킬, (C₁-C₆) 할로알콕시, (C₆-C₁₀) 아릴, (C₃-C₁₀) 시클로알킬, (C₆-C₁₀) 아릴-(C₁-C₄) 알킬렌-, (C₃-C₁₀) 시클로알킬-(C₁-C₄) 알킬렌-, (5-14 원 헤테로아릴)-(C₁-C₄) 알킬렌-, 및 (4-14 원 헤테로시클로알킬)-(C₁-C₄) 알킬렌-은 각각 독립적으로 임의로 치환된,

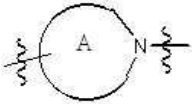
[0241] CN, NO₂, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OH)₂, B(OR^a)₂,

[0242] X_1R^a , 여기서 X_1 는 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, 또는 $-N-(C_1-C_6)-$, $-NHO-$, $-NH-S(O)-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)-$, $-NH-S(O)_2-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2-$, $-NH-S(O)-NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)NH-$, $-NH-S(O)_2NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NHC(O)-$, $-NH-S(O)R^a-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)R^a-$, $-NH-S(O)_2R^a-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬- $S(O)_2R^a-$, 및

[0243] , 여기서:

[0244] Y_1 은 부재 또는 $-NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, 또는 $-O-$;

[0245] Y_2 은 부재 또는 $-O-$, $-NH-$, $-NHO-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-N_2H_2-$, $-NH-S(O)-$, 또는 $-NH-S(O)_2-$, 또는

[0246] , 여기서 링 A는 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 링이고 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고; 그리고

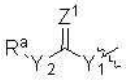
[0247] Z^1 은 O, NH, $N-(C_1-C_6)$ 알킬, NOH, $NO-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 NCN이다,

[0248] A 및 B의 또다른 구체예에서:

[0249] (iii) R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 할로, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹으로 임의로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 링을 형성하고, 단 상기 화합물은 1-[2-(4-플루오로-페닐)-아세틸]-사이클로프로판카복실산 [3-플루오로-4-(7,8,10,11,13,14-헥사하이드로-6,9,12,15-테트라옥사-1-아자-사이클로도데카[b]나프탈렌-4-일옥시)-페닐]-아미드가 아니다.

[0250] 화학식 A 및 B의 화합물의 추가 구체예에서:

[0251] R_1 는 $-H$, $-CN$, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_{10}) 시클로알킬, (C_6-C_{10}) 아릴, 4-10 원 헤테로시클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, $-S(O)_2NHR^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-OR^a$, 또는

[0252] , 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

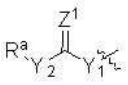
[0253] Y_1 은 부재 또는 $-NH-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, 또는 $-O-$;

[0254] Y_2 은 부재 또는 $-O-$, $-NH-$, $-NHO-$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-NH-NH-$, $-NH-S(O)-$, 또는 $NH-S(O)_2$; 그리고

[0255] Z^1 는 $-O$, $-NH$, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N-OH$, 또는 $-N-O(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0256] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예에서:

[0257] R_2 는 $-H$, 할로, $-X_1R^a$, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 또는

[0258]  여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0259] Y_1 은 부재 또는 NH, $N-(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 O;

[0260] Y_2 은 부재 또는 O, NH, NHO, $N-(C_1-C_6)$ 알킬, N_2H_2 , $NH-S(O)$, 또는 $NH-S(O)_2$; 그리고

[0261] Z^1 는 -O, -NH, -N-(C₁-C₆) 알킬, -NOH-, 또는 -N-O(C₁-C₆)알킬이다.

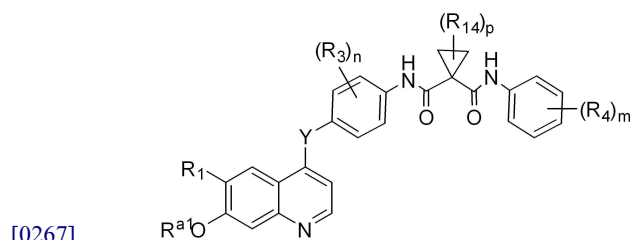
[0262] A 및 B의 또다른 구체예에서, R₃는 -H 또는 할로이다.

[0263] A 및 B의 또다른 구체예에서, R₄는 -H 또는 할로이다.

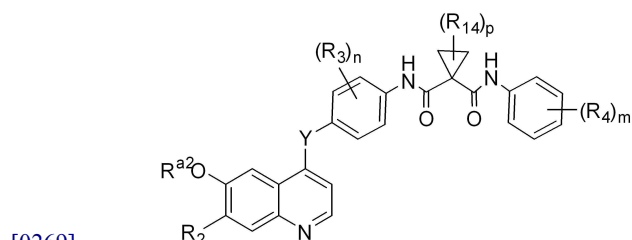
[0264] A 및 B의 또다른 구체예에서, 여기서 R₁₄는 -H 또는 할로이다.

[0265] A 및 B의 또다른 구체예에서, Y는 -O-이다.

[0266] 또다른 구체예에서, B의 화합물은 화학식 B-1 또는 B-2의 화합물:



[0268] B-1



[0270] B-2

[0271] 또 는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0272] 화학식 B-1의 하나의 구체예에서:

[0273] R^{a1}는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬;

[0274] R₁는 -H, -CN, 임의로 치환된 3-6 원 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴, -SO₂-(C₁-C₆) 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆) 알킬, P(O)((C₁-C₆) 알킬)₂, 또는

[0275] 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0276] Y₁은 부재;

[0277] Y₂은 부재 또는 -O-, -NH-, -NHO-, -NH-NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-; 또는

[0278] Y₂는 임의로 치환된 , 여기서 링 A는 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 링, 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고;

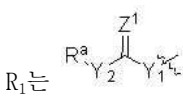
[0279] Z^1 은 O, NH, N-(C₁-C₆) 알킬, NHO, 또는 NO-(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0280] R^a 는 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 4-6-원 헤테로시클로알킬, 3-6-원 시클로알킬, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-OH, $-CH_2CHOH-(C_2-C_6)$ 알킬렌-OH, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-NH₂, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-NH(C₁-C₆), $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-N(C₁-C₆)₂, 또는 $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-N-(4-6-원 헤테로시클로알킬);

[0281] 화학식 B-1의 또다른 구체예에서:

[0282] R^{a1} 은 (C_1-C_6) 알킬;

[0283] R_1 는 -H, -CN, 임의로 치환된 시클로프로필, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6 원 아제티디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 옥세타닐, 임의로 치환된 옥사졸릴, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 옥사디아졸릴, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2-NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $P(O)((C_1-C_6) 알킬)_2$; 또는

[0284] R_1 는 , 여기서:

[0285] Y_1 은 부재;

[0286] Y_2 은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 $N-(C_1-C_6)$ 알킬; 또는

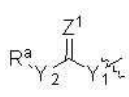
[0287] Y_2 는 임의로 치환된 아제티디닐;

[0288] Z^1 은 O, NH, 또는 $N-(C_1-C_6)$ 알킬; 그리고

[0289] R^a 는 H, (C_1-C_6) 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-OH, $-CH_2CHOH-(C_2-C_6)$ 알킬렌-OH, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-NH₂, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-NH(C₁-C₆) 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-N((C₁-C₆) 알킬)₂, $-(C_2-C_6)$ 알킬렌-헤테로시클로알킬, 또는 4-6 원 헤테로시클로알킬, 여기서 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0290] 화학식 B-2의 하나의 구체예에서:

[0291] R^{a2} 는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

[0292] R_2 는  여기서 "~~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0293] Y_1 은 부재;

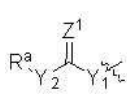
[0294] Y_2 은 부재 또는 -O- 또는 -NH-; 그리고

[0295] Z^1 은 O; 그리고

[0296] R^a 는 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0297] 화학식 B-2의 또다른 구체예에서:

[0298] R^{a2} 은 (C_1-C_6) 알킬;

[0299] R_2 는 , 여기서 "~~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0300] Y₁은 부재;

[0301] Y₂은 부재 또는 -O- 또는 -NH-; 그리고

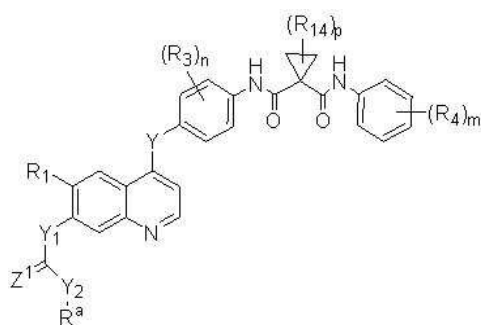
[0302] Z¹은 O 또는 NO-(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0303] R^a는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬이다.

[0304] 화학식 B-1의 또다른 구체예에서, R^{a1}은 메톡시이다.

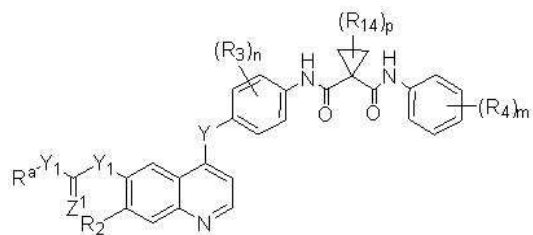
[0305] 화학식 B-2의 또다른 구체예에서, R^{a2}은 메톡시이다.

[0306] 또다른 구체예에서, 화학식 B의 화합물은 화학식 B-3 또는 B-4의 화합물:



[0307]

[0308] **B-3**



[0309]

[0310] **B-4**

[0311] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0312] 화학식 B-3의 하나의 구체예에서:

[0313] R₁는 -H 또는 (C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0314] Y₁은 부재;

[0315] Y₂은 부재 또는 -O-, -NHO-, 또는 -NH-; 그리고

[0316] Z¹은 O 또는 NO-(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0317] R^a는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬이다.

[0318] 화학식 B-3의 또다른 구체예에서:

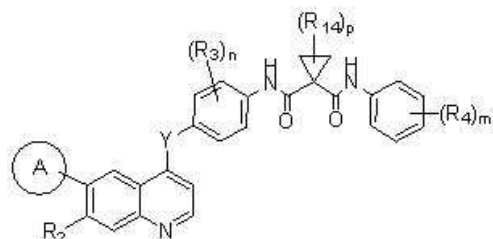
[0319] R₁는 -H 또는 메틸;

[0320] Y₁은 부재;

[0321] Y₂은 부재 또는 -O-, -NHO-, 또는 -NH-; 그리고

- [0322] Z^1 은 O 또는 NO-Me; 그리고
- [0323] R^a 는 -H 또는 Me이다.
- [0324] 화학식 B-3의 또다른 구체예에서:
- [0325] R_1 및 R^a 는, 자신들이 부착된 원자와 함께,
- [0326] 할로로 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬 링, (C_1-C_6) 알킬, 또는 (C_1-C_6) 할로알킬을 형성한다.
- [0327] 화학식 B-4의 하나의 구체예에서:
- [0328] Y_1 은 부재;
- [0329] Y_2 은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C_1-C_6) 알킬; 또는
- [0330] Y_2 는 임의로 치환된 아제티디닐;
- [0331] Z^1 은 O, NH, NO-(C_1-C_6) 알킬, 또는 N-(C_1-C_6) 알킬; 그리고
- [0332] R^a 는 H, (C_1-C_6) 알킬, -(C_2-C_6) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C_2-C_6) 알킬렌-OH, -(C_2-C_6) 알킬렌-NH₂, -(C_2-C_6) 알킬렌-NH(C_1-C_6) 알킬, -(C_2-C_6) 알킬렌-N((C_1-C_6) 알킬)₂, -(C_2-C_6) 알킬렌-임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬), 또는 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬;
- [0333] R_2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -(C_1-C_6)알콕시, -O-(C_2-C_6)알킬렌-OH, -O-(C_2-C_6)알킬렌-O-(C_1-C_6 알킬), (C_2-C_6)알킬렌-O-(C_1-C_6) 알킬, -NH₂, -NH-(C_1-C_6 알킬), -NH-(C_1-C_6)알킬렌-(임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬), 또는 -NH-(C_2-C_6)알킬렌-O-(C_1-C_6 알킬)이다.
- [0334] 화학식 B-4의 또다른 구체예에서:
- [0335] Y_1 은 부재;
- [0336] Y_2 은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C_1-C_6) 알킬; 또는
- [0337] Y_2 는 임의로 치환된 아제티디닐;
- [0338] Z^1 은 O, NH, NO-(C_1-C_6) 알킬, N-(C_1-C_6) 알킬; 그리고
- [0339] R^a 는 -H, 메틸, 에틸, -(C_2-C_6) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C_2-C_6) 알킬렌-OH, -(C_2-C_6) 알킬렌-NH₂, -(C_2-C_6) 알킬렌-NHMe, -(C_2-C_6) 알킬렌-N(Me)₂, -(C_1-C_6) 알킬렌-모르폴리닐), -(C_1-C_6) 알킬렌-피페리디닐), (C_1-C_6)알킬렌-(임의로 치환된 피롤리디닐), 임의로 치환된 아제티디닐, 또는 임의로 치환된 옥세타닐;
- [0340] R_2 는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, -O-(C_2-C_6)알킬렌-OH, -O-(C_2-C_6)알킬렌-OMe, -NH₂, -NH-(C_1-C_6 알킬), -NH-(C_2-C_6)알킬렌-OMe, -NH-(C_2-C_6)알킬렌-(임의로 치환된 모르폴리닐), 또는 -NH-(C_2-C_6)알킬렌-O-(C_1-C_6 알킬)이다.
- [0341] 화학식 B-4의 또다른 구체예에서:
- [0342] R_2 및 R^a 는, 자신들이 부착된 원자와 함께, 할로로 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬 링, (C_1-C_6) 알킬, 또는 (C_1-C_6) 할로알킬을 형성한다.

[0343] 또다른 구체예에서, 화학식 B의 화합물은 화학식 B-5의 화합물:



[0344]

[0345] B-5

[0346] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 화학식 B-5 내 링 A는 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴 또는 아릴이다.

[0347] 화학식 B-5의 하나의 구체예에서:

[0348] 링 A는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀) 아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 4-10 원 헤테로시클로알킬; 그리고

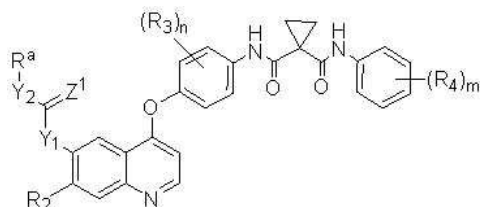
[0349] R₂는 H, 또는 (C₁-C₆)알콕시이다.

[0350] 화학식 B-5의 또다른 구체예에서:

[0351] 링 A는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 시클로프로필, 임의로 치환된 피리딜, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 임의로 치환된 아제티디닐, 또는 임의로 치환된 옥세타닐; 그리고

[0352] R₂는 H, 또는 메톡시이다.

[0353] 화학식 A 및 B의 화합물의 또다른 구체예는 화학식 C의 화합물:



[0354]

[0355] C

[0356] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0357] Y₁은 부재;

[0358] Y₂은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬; 또는

[0359] Y₂는 임의로 치환된 아제티디닐;

[0360] Z은 O, NH, NO-(C₁-C₆) 알킬, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬;

[0361] R^a는 -H, (C₁-C₆) 알킬, -(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH(C₁-C₆) 알킬, -(C₂-C₆) 알킬렌-N((C₁-C₆) 알킬)₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬), 또는 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬;

[0362] R₂는 -H, -F, -Cl, -Br, -(C₁-C₆)알콕시, -O-(C₂-C₆)알킬렌-OH, -O-(C₂-C₆)알킬렌-O-(C₁-C₆ 알킬), (C₂-C₆)알킬렌-O-(C₁-C₆) 알킬, -NH₂, -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₁-C₆)알킬렌-(임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬), -NH-(C₂-C₆)알킬렌-O-(C₁-C₆ 알킬); 그리고

[0363] n 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이다

[0364] 화학식 C의 또다른 구체예에서:

[0365] Y₁은 부재;

[0366] Y₂은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬; 또는

[0367] Y₂는 임의로 치환된 아제티디닐;

[0368] Z¹은 O, NH, NO-(C₁-C₆) 알킬, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬;

[0369] R^a는 -H, 메틸, 에틸, -(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-NHMe, -(C₂-C₆) 알킬렌-N(Me)₂, -(C₁-C₆) 알킬렌-모르폴리닐), -(C₁-C₆) 알킬렌-피페리디닐), (C₁-C₆)알킬렌-(임의로 치환된 피롤리디닐), 임의로 치환된 아제티디닐, 또는 임의로 치환된 옥세타닐;

[0370] R₂는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, -O-(C₂-C₆)알킬렌-OH, -O-(C₂-C₆)알킬렌-OMe, -NH₂, -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆)알킬렌-OMe, -NH-(C₂-C₆)알킬렌-(임의로 치환된 모르폴리닐), 또는 -NH-(C₂-C₆)알킬렌-O-(C₁-C₆ 알킬); 그리고

[0371] 및 n 및 m 또는 각각 0 또는 1이다.

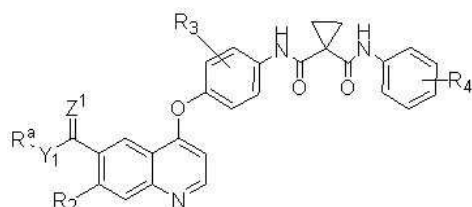
[0372] 화학식 C의 또다른 구체예에서:

[0373] R₂ 및 R^a는, 자신들이 부착된 원자와 함께,

[0374] 할로로 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬 링, (C₁-C₆) 알킬, 및 (C₁-C₆) 할로알킬을 형성하고; 그리고

[0375] n 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이다.

[0376] 화학식 C의 또다른 구체예는 화학식 C-1의 화합물.



[0377]

[0378] C-1

[0379] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0380] Y₂은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬; 또는

[0381] Y₂는 임의로 치환된 아제티디닐;

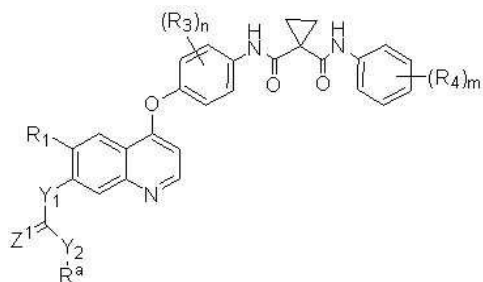
[0382] Z¹은 O, NH, NO-(C₁-C₆) 알킬, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬;

[0383] R^a는 -H, 메틸, 에틸, -(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-NHMe, -(C₂-C₆) 알킬렌-N(Me)₂, -(C₁-C₆) 알킬렌-모르폴리닐), -(C₁-C₆) 알킬렌-피페리디닐) (C₁-C₆)알킬렌-(임의로 치환된 피롤리디닐), 임의로 치환된 아제티디닐, 또는 임의로 치환된 옥세타닐;

[0384] R₂는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, -O-(C₂-C₆)알킬렌-OH, -O-(C₂-C₆)알킬렌-OMe, -NH₂, -NH-(C₁-C₆ 알킬), -NH-(C₂-C₆)알킬렌-OMe, -NH-(C₂-C₆)알킬렌-(임의로 치환된 모르폴리닐), 또는 -NH-(C₂-C₆)알킬렌-O-(C₁-C₆ 알킬); 그리고

[0385] 및 n 및 m는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0386] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예는 화학식 D의 화합물이다:



[0387]

[0388] D

[0389] 화학식 D의 하나의 구체예에서:

[0390] R₁는 -H 또는 (C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0391] Y₁은 부재;

[0392] Y₂은 부재 또는 -O-, -NHO-, 또는 -NH-; 그리고

[0393] Z¹은 O 또는 NO-(C₁-C₆) 알킬;

[0394] R^a는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0395] n 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이다.

[0396] 화학식 D의 또다른 구체예에서:

[0397] R₁는 -H 또는 메틸;

[0398] Y₁은 부재;

[0399] Y₂은 부재 또는 -O-, -NHO-, 또는 -NH-; 그리고

[0400] Z¹은 O 또는 NO-Me; 그리고

[0401] R^a는 -H, 또는 -Me이다.

[0402] n 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 1의 정수이다.

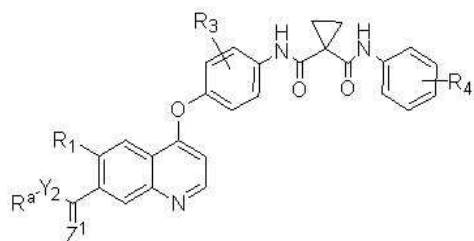
[0403] 화학식 D의 또다른 구체예에서:

[0404] R₁ 및 R^a는, 자신들이 부착된 원자와 함께,

[0405] 할로로 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시클로알킬 링, (C₁-C₆) 알킬, 또는 (C₁-C₆) 할로알킬; 그리고

[0406] n 및 m는 각각 독립적으로 0 내지 1의 정수이다.

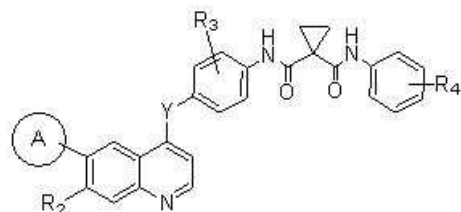
[0407] 화학식 D의 또다른 구체예는 화학식 D-1의 화합물이다.



[0408]

[0409] D-1

[0410] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예는 화학식 E의 화합물:



[0411]

[0412] E

[0413] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0414] 링 A는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀) 아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 임의로 치환된 5-10 원 헤테로 아릴, 또는 임의로 치환된 4-10 원 헤테로시클로알킬; 그리고

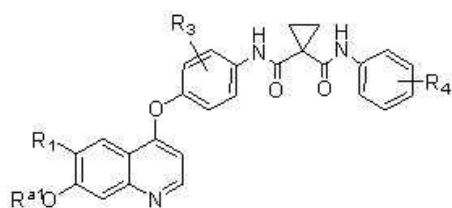
[0415] R₂는 H 또는 (C₁-C₆)알콕시이다.

[0416] 화학식 E의 또다른 구체예에서:

[0417] 링 A는 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 시클로프로필, 임의로 치환된 피리딜, 임의로 치환된 이미 다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 임의 로 치환된 아제티디닐, 또는 임의로 치환된 옥세타닐; 그리고

[0418] R₂는 H 또는 메톡시이다.

[0419] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예는 화학식 F의 화합물:



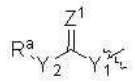
[0420]

[0421] F

[0422] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서

[0423] R^{a1}는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬;

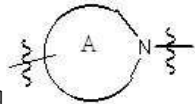
[0424] R₁는 -H, -CN, 임의로 치환된 3-6 원 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6 원 헤테로시 클로알킬, 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴, -SO₂-(C₁-C₆) 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆) 알킬, 또는 P(O)((C₁-C₆) 알킬)₂, 또는



[0425] 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0426] Y₁은 부재;

[0427] Y₂은 부재 또는 -O-, -NH-, -NHO-, -NH-NH-, -N-(C₁-C₆) 알킬-; 또는



[0428] Y₂는 임의로 치환된 , 여기서 링 A는 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 링, 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고;

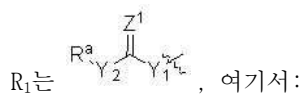
[0429] Z¹은 O, NH, N-(C₁-C₆) 알킬, NHO, 또는 NO-(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0430] R^a는 -H, -(C₁-C₆) 알킬, 4-6-원 헤테로시클로알킬, 3-6-원 시클로알킬, -(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH(C₁-C₆), -(C₂-C₆) 알킬렌-N(C₁-C₆)₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-N-(4-6-원 헤테로시클로알킬);

[0431] 화학식 F의 또다른 구체예에서:

[0432] R^{a1}은 메틸;

[0433] R₁는 -H, -CN, 임의로 치환된 시클로프로필, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 4-6 원 아제티디닐, 임의로 치환된 피롤리디닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 옥세타닐, 임의로 치환된 옥사졸릴, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 푸라닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 옥사디아졸릴, -SO₂-(C₁-C₆) 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂-NH(C₁-C₆) 알킬, 또는 P(O)((C₁-C₆) 알킬)₂; 또는



[0434] R₁는 , 여기서:

[0435] Y₁은 부재;

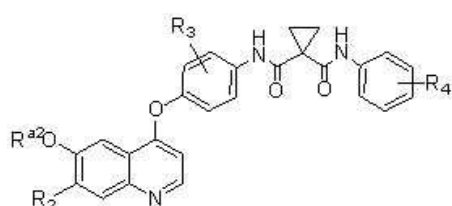
[0436] Y₂은 O, NH, NHO, NH-NH, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬; 또는

[0437] Y₂는 임의로 치환된 아제티디닐;

[0438] Z¹은 O, NH, 또는 N-(C₁-C₆) 알킬; 그리고

[0439] R^a는 H, (C₁-C₆) 알킬, -(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -CH₂CHOH-(C₂-C₆) 알킬렌-OH, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-NH(C₁-C₆) 알킬, -(C₂-C₆) 알킬렌-N((C₁-C₆) 알킬)₂, -(C₂-C₆) 알킬렌-헤테로시클로알킬, 및 4-6 원 헤테로시클로알킬, 여기서 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0440] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예는 화학식 G의 화합물:

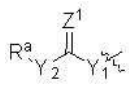


[0441]

[0442] G

[0443] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0444] R^{a1} 는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬;

[0445] R_2 는 , 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

[0446] Y_1 은 부재;

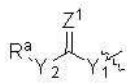
[0447] Y_2 은 부재 또는 -O-, 또는 -NH-; 그리고

[0448] Z^1 은 O; 그리고

[0449] R^a 는 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0450] 화학식 G의 또다른 구체예에서:

[0451] R^{a2} 은 메틸;

[0452] R_2 는 , 여기서 "~~~~"은 부착점을 나타내고, 여기서:

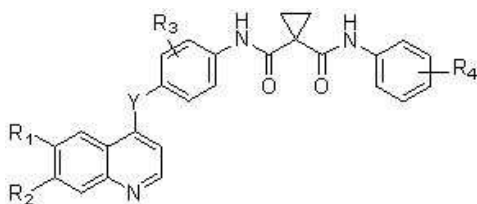
[0453] Y_1 은 부재;

[0454] Y_2 은 부재 또는 -O-, 또는 -NH-; 그리고

[0455] Z^1 은 O 또는 NO- (C_1-C_6) 알킬; 그리고

[0456] R^a 는 -H, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0457] 화학식 A 및 B의 또다른 구체예는 화학식 H에 따르는 키나제 활성의 조절을 위한 화합물:



[0458]

[0459] H

[0460] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서:

[0461] R_1 는 -H, -CN, $-CO-NR_5R_6$, $-CO_2R_7$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_8) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬, $-SO_2NR_8R_9$, 또는 $-(SO_2)(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0462] 여기서 R_1 는 -CN, $-CO-NR_5R_6$, $-CO_2R_7$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 헤테로시클로알킬, $-SO_2NR_8R_9$, 및 $-(SO_2)(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, R_2 는 H, 할로, NR_5R_6 , 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시;

[0463] 여기서 R_1 는 -H, 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시일 때, R_2 는 $-CO-NR_5R_6$ 또는

$-\text{CO}_2\text{R}_7$;

[0464] 또는 R_1 및 R_2 는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0465] R_3 는 $-\text{H}$, 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 알킬, $-\text{CN}$, 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0466] R_4 는 $-\text{H}$ 또는 할로;

[0467] 는 할로 및 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 기로 임의로 치환되고, 여기서 " "는 부착점을 나타내고;

[0468] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$; 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 알킬; 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시;

[0469] R_7 는 $-\text{H}$ 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 알킬;

[0470] R_8 및 R_9 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 알킬; 또는

[0471] R_8 및 R_9 는 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 그리고

[0472] Y 는 O , S , SO , SO_2 , NH , 및 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6) \text{알킬})$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0473] 화학식 I의 화합물의 하나의 구체예에서, Y 은 O 이다.

[0474] 또다른 구체예에서, R_3 는 $-\text{H}$ 이다.

[0475] 또다른 구체예에서, 은 치환되지 않는다.

[0476] 또다른 구체예에서, R_4 는 할로이다.

[0477] 또다른 구체예에서, R_4 는 파라 플루오로이다.

[0478] 또다른 구체예에서, R_2 는 $-\text{H}$, 할로, 또는 임의로 치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-알콕시이다.

[0479] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CN}$ 이다.

[0480] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이다.

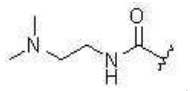
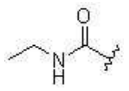
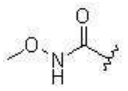
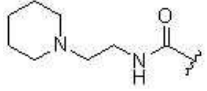
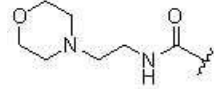
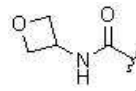
[0481] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CO}_2\text{-Me}$ 이다.

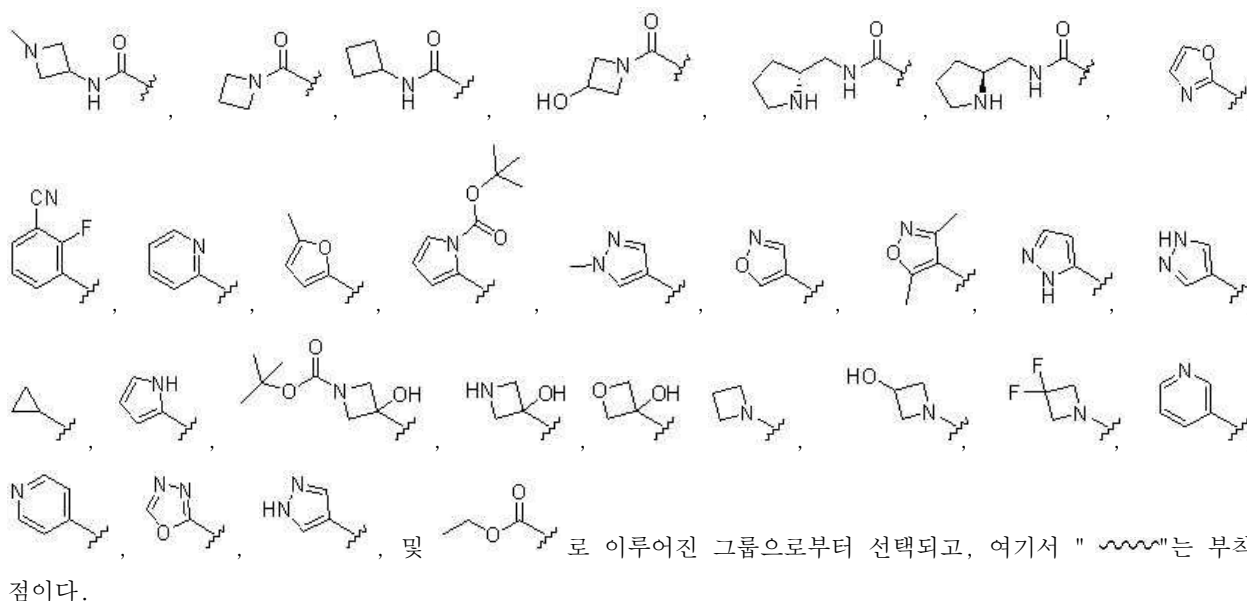
[0482] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CO-NHR}_6$ 이다.

[0483] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CO-NH}_2$ 이다.

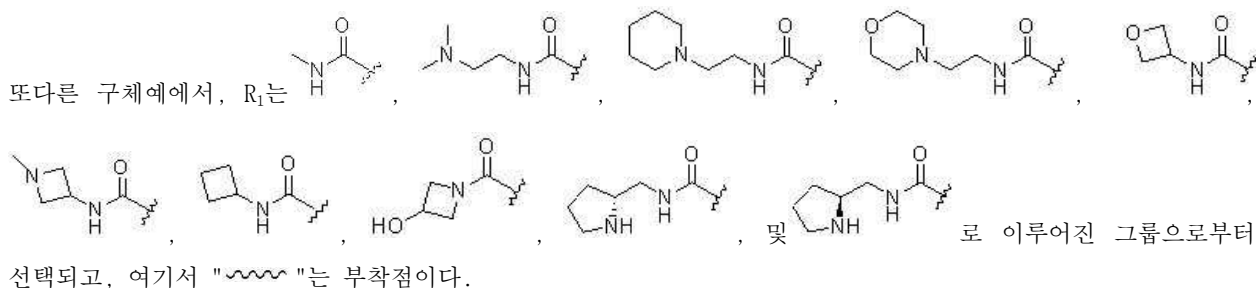
[0484] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CO-NMeR}_6$ 이다.

[0485] 또다른 구체예에서, R_3 는 $-\text{H}$ 또는 할로이다.

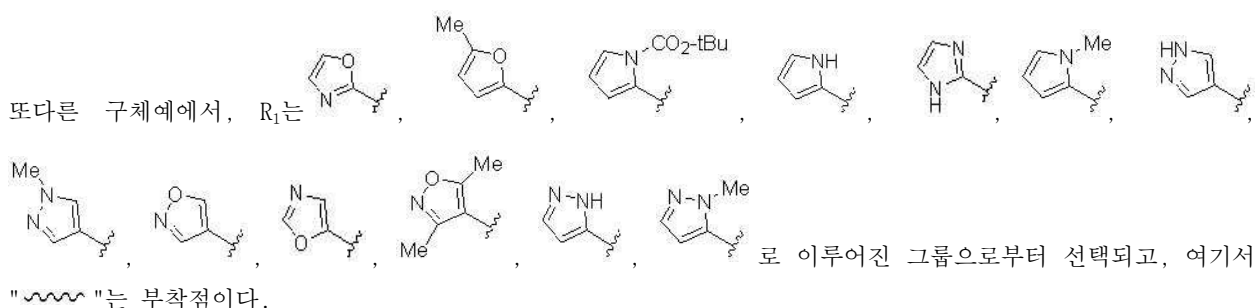
[0486] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-\text{CN}$, $-(\text{SO}_2)\text{NH}_2$, $-\text{OMe}$, $-(\text{SO}_2)\text{CH}_3$, , , , , , , , , , 



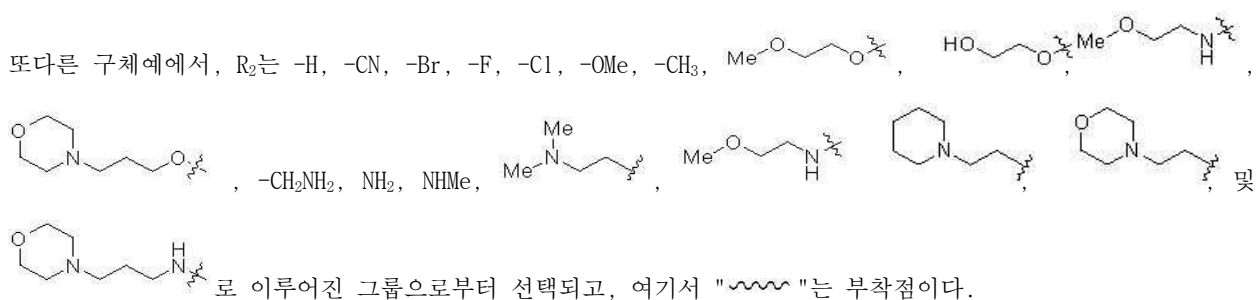
[0487]



[0488]



[0489]



[0490]

[0491]

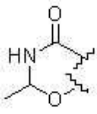
[0492]

[0493]

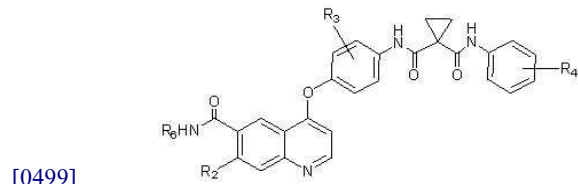
[0494]

[0495] 또다른 구체예에서, R_1 는 $-CO-NMeR_6$ 이다.

[0496] 또다른 구체예에서, R_1 는 , , , 및  로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0497] 또다른 구체예에서, R_1 및 R_2 는 함께 결합하여  을 형성했다.

[0498] 추가 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-1의 화합물이고:



[0500] I-1

[0501] 여기서 R_6 은 (C_1-C_6) 알킬, R_2 는 (C_1-C_6) 알콕시, R_3 는 $-H$ 또는 할로이고, R_4 는 할로이다.

[0502] 또다른 양상에서, 본발명은 아래 표 1에 제공된 화학식 A의 화합물 또는 A-I을 제공했다.

표 1: 본발명의 특이적 화합물

번호	구조	이름
5		메틸 4-[4-[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트
6		4-[4-[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산
7		1-N-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아מיד
8		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아מיד
9		1-N-[4-[6-(에틸카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아מיד
10		1-N-[4-[6-[2-(디메틸아미노)에틸카바모일]-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아מיד

[0503]

번호	구조	이름
11		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-피페리딘-1-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
12		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-모르폴린-4-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
13		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
14		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
15		1-N-[4-[6-(아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
16		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0504]

번호	구조	이름
17		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
20		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(하이드록시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
21		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
22		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
26		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일옥시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
27		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(2-하이드록시에톡시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드

[0505]

번호	구조	이름
30		1-N-[4-[6-(2,3- 디하이드록시프로폭시카바모 일)-7-메톡시퀴놀린-4- 일]옥시페닐]-1-N-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사미드 거울상체 1
31		1-N-[4-[6-(2,3- 디하이드록시프로폭시카바모 일)-7-메톡시퀴놀린-4- 일]옥시페닐]-1-N-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사미드 거울상체 2
32		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- [6-(히드라진카보닐)-7- 메톡시퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사미드
34		1-N-[4-(6-아세틸-7- 메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]- 1-N-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사미드
35		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- [7-메톡시-6-[(E)-N-메톡시-C- 메틸탄소이미도일]퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사미드

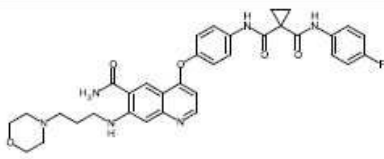
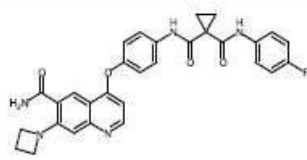
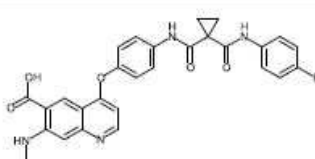
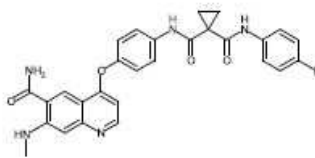
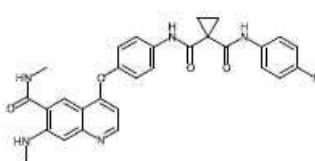
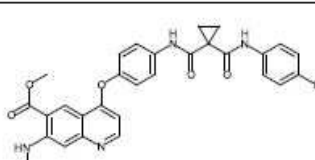
[0506]

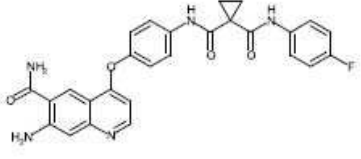
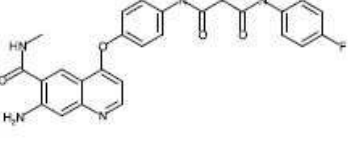
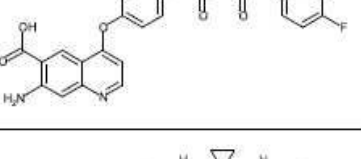
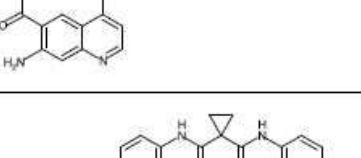
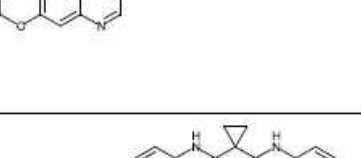
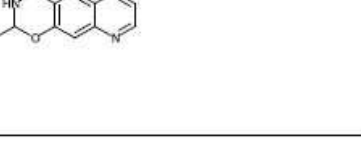
번호	구조	이름
36		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(Z)-N-메톡시-C-메틸탄소아미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
37		1-N-[4-(6-시아노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
45		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
50		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
51		1-N-[4-(6-디메틸포스포릴-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
58		1-N-[4-(6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0507]

번호	구조	이름
59		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
60		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
67		1-N-[4-(6-카바모일-7-플루오로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
68		1-N-[4-(6-카바모일-7-클로로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
69		1-N-[4-(7-브로모-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
70		1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0508]

번호	구조	이름
71		1-N-[4-[6-카바모일-7-(3- 모르폴린-4- 일프로필아미노)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]-1-N'-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
72		1-N-[4-[7-(아제티딘-1-일)-6- 카바모일퀴놀린-4- 일]옥시페닐]-1-N'-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
81		4-[4-[[1-[(4- 플루오로페닐)카바모일]시클 로프로판카보닐]아미노]페녹 시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6- 카복실산
82		1-N-[4-[6-카바모일-7- (메틸아미노)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]-1-N'-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
83		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- [7-(메틸아미노)-6- (메틸카바모일)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
84		메틸 4-[4-[[1-[(4- 플루오로페닐)카바모일]시클 로프로판카보닐]아미노]페녹 시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6- 카복실레이트

번호	구조	이름
87		1-N-[4-(7-아미노-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
88		1-N-[4-[7-아미노-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
89		7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]피페리딘-6-카복실산
90		메틸 7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]피페리딘-6-카복실레이트
92		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[(2-메틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤조자진-6-일)옥시]페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
96		1-N-[4-[(2-에틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤조자진-6-일)옥시]페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0510]

번호	구조	이름
125		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시프로폭시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드
128		메틸 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트
129		메틸 4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트
130		4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산
131		4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산
132		1-N-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-클로로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드

[0512]

번호	구조	이름
133		1-N-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드
134		1-N-[3-클로로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드
135		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드
140		메틸 4-[4-[[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트
141		4-[4-[[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실산
142		1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드

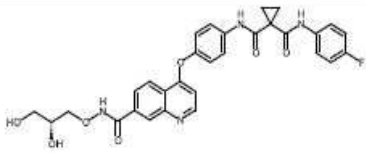
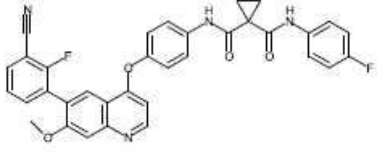
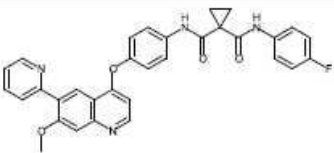
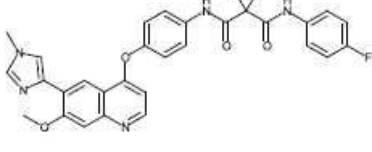
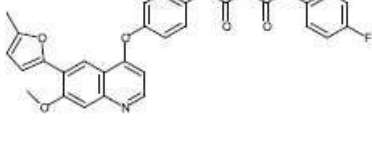
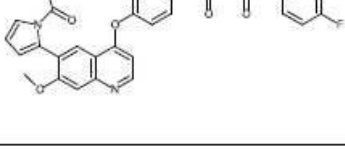
[0513]

번호	구조	이름
143		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
150		메틸 4-[4-[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실레이트
151		4-[4-[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실산
152		1-N-[4-(7-카바모일-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
153		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메톡시-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
162		메틸 4-[4-[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실레이트

[0514]

번호	구조	이름
163		4-[4-[[1-[4-(플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실산
164		1-N-[4-(7-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
165		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
166		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
167		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(옥세탄-3-일옥시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
169		1-N-[4-[7-[[[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드

[0515]

번호	구조	이름
170		1-N-[4-[7-[[[(2S)-2,3- 디하이드록시프로폭시]카바모 일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1- N'-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
175		1-N-[4-[6-(3-시이노-2- 플루오로페닐)-7- 메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]- 1-N'-(4- 플루오로페닐)시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
176		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- (7-메톡시-6-피리딘-2- 일)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
177		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- [7-메톡시-6-(1-메틸이미다졸- 4-일)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
180		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4- [7-메톡시-6-(5-메틸퓨란-2- 일)퀴놀린-4- 일]옥시페닐]시클로프로판- 1,1-디카복사מיד
181		tert-부틸 2-[4-[4-[[1-[(4- 플루오로페닐)카바모일]시클 로프로판카보닐]아미노]페녹 시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]피롤- 1-카복실레이트

[0516]

번호	구조	이름
182		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1-메틸피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
183		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,2-옥사졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
184		1-N-[4-[6-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
185		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
186		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
187		1-N-[4-(6-시클로프로필-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0517]

번호	구조	이름
188		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피롤-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
191		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1H-이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
192		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
193		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
195		tert-부틸 3-[4-[4-[[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트
196		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시옥세탄-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드

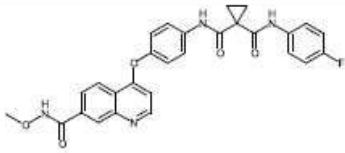
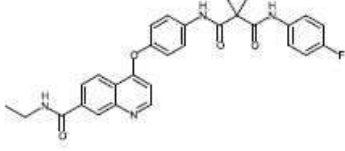
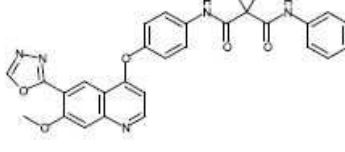
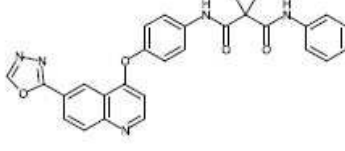
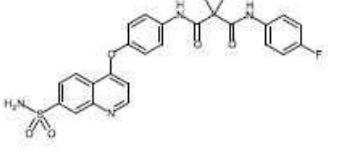
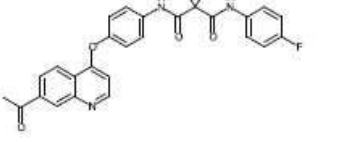
[0518]

번호	구조	이름
197		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
198		1-N-[4-[6-(아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
199		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
200		1-N-[4-[6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
201		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-3-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
202		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-4-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0519]

번호	구조	이름
204		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
206		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
207		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸설파모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
208		1-N-[4-[6-(에틸설파모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
209		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(6-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드
210		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-메틸설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드

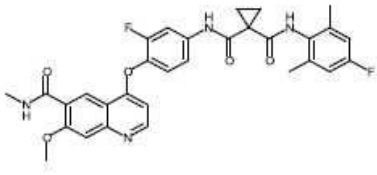
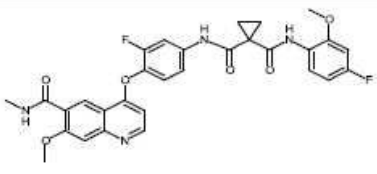
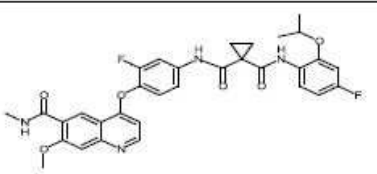
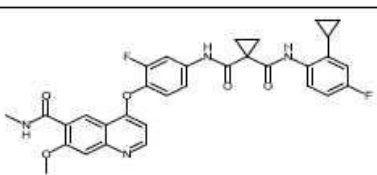
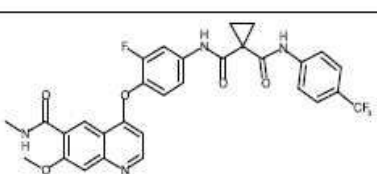
[0520]

번호	구조	이름
213		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
214		1-N-[4-[7-(에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
220		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
221		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
254		1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
255		1-N-[4-(7-아세틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드; 또는

[0521]

번호	구조	이름
256		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-N-메톡시-C-메틸탄소이미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
262		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-메틸시클로프로판-1,1-디카복사아미드
263		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-메틸시클로프로판-1,1-디카복사아미드
264		1-N-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
265		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로-2-메틸페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드

[0522]

번호	구조	이름
267		1-N-(4-플루오로-2,6-디메틸페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
268		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로-2-메톡시페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
269		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로-2-프로판-2-일옥시페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드
270		1-N-(2-시클로프로필-4-플루오로페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드
273		1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드

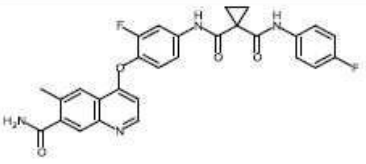
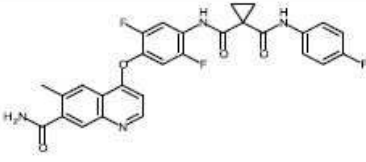
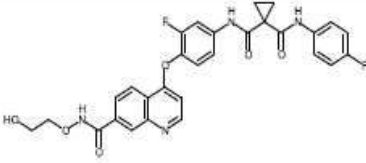
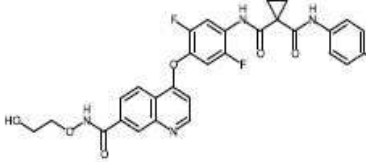
[0523]

번호	구조	이름
274		1-N-(4-클로로페닐)-1-N'-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사מיד
278		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사מיד
279		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사מיד
280		메틸 N-[4-[4-[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]카바메이트
281		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사מיד
282		메틸 N-[4-[4-[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-일]카바메이트

[0524]

번호	구조	이름
283		1-N-[4-[6-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
289		1-N-[3-플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
290		1-N-[2,5-디플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
291		1-N-[2-클로로-5-플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
292		1-N-(4-플루오로페닐)-1-N'-[2,3,5-트리플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드

[0525]

번호	구조	이름
293		1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
294		1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시-2,5-디플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
301		1-N-[3-플루오로-4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드
302		1-N-[2,5-디플루오로-4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드

[0526]

[0527]

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[0528]

일반적 투여

[0529]

순수한 형태 또는 적절한 약학적 조성물인 본발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 유사한 유용성을 내기 위한 임의의 투여 경로 또는 물질을 통해 수행될 수 있다. 따라서, 고체, 반-고체, 동결건조된 분말, 또는 액체 투여 형태, 가령, 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에어로졸 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 투여량의 단순 투여에 적합한 단위 투여 형태로 예를 들어, 경구로, 비강내, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하), 외용, 경피, 질내, 소포내, 낭내, 직장으로 투여될 수 있다.

[0530]

본조성물은 활성 물질로서 종래의 약학적 담체 또는 부형제 및 본발명의 화합물을 포함할 것이고, 또한, 다른 의약 물질, 약학적 물질, 담체, 보조제, 등을 포함할 수 있다. 본발명의 조성물은 암치료되는 환자에게 일반적으로 투여되는 항암제 또는 다른 물질과 조합하여 사용될 수 있다. 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁화제, 감미제, 풍미제, 향료, 유화제 및 분산제를 포함한다. 미생물 작용예방은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 등으로 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예를 들어 당류, 소류 클로라이드, 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능 약학적 형태의 흡수연장은 흡수지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴에 의해 발생될 수 있다.

[0531]

필요시, 본발명의 약학적 조성물은 소량의 보조 물질 가령 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 항산화제, 등, 가령, 예를 들어, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화 하이드록시톨루엔, 등을 또한 함유할 수 있다.

[0532]

비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 예시는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤, 등), 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일(가령 올리브유), 및 주사가능 유기 에스테르 가령 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

- [0533] 하나의 바람직한 투여 경로는 치료될 질환 상태의 중증도에 따라 조정될 수 있는 편리한 일일 투여 요법을 사용하는 경구이다.
- [0534] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 관능성 부형제 (또는 담체), 예컨대 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 포도당, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 전분, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및 검 아카시아, (c) 보습제, 예를 들어 글리세롤, (d) 붕해제 예를 들어, 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카르멜로스 나트륨, 복합 규산염 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예를 들어 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4 차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 등 (h) 흡착제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예를 들어 탈크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 또는 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0535] 상기 기재된 바와 같은 고형 제형은 코팅 및 셀 가령 장용 코팅 및 당업계에 잘 알려진 다른 것으로 제조될 수 있다. 이들은 진정제를 함유할 수 있고 또한 지연된 방식으로 장의 특정 부분에서 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립된 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한 적절한 경우 하나 이상의 상기 부형제와 함께 미세 캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0536] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 투여 형태는 예를 들어 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 임의의 약학적 보조제를 담체, 예를 들어 물, 식염수, 수성 텍 스트로스, 글리세롤, 에탄올 등; 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3- 부틸렌 글리콜 및 디메틸 포름아미드; 오일, 특히 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일, 참기름, 글리세롤, 테트라 하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이들 물질의 혼합물 내에 용해, 분산 등 하여 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조된다.
- [0537] 현탁제는 활성 화합물 이외에, 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세 결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0538] 직장 투여를 위한 조성물은 예를 들어 본 발명의 화합물을 예를 들어 상온에서 고체이지만 체온에서 액체이므로 적절한 체강 내에서 용융되어 활성 성분을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 적합한 비자 극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.
- [0539] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 투여 형태는 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에서 생리학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과용 제형, 안연고, 분말 및 용액 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0540] 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라, 약학적으로 허용되는 조성물은 약 1 중량 % 내지 약 99 중량 %의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 99 내지 1 중량 %의 적합한 약학적 부형제를 함유할 것이다. 하나의 예에서, 조성물은 약 5 중량 % 내지 약 75 중량 %의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이고 나머지는 적합한 약학적 부형제이다.
- [0541] 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이고; 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)를 참조. 투여되는 조성물은 임의의 경우에 본 발명의 교시에 따른 질환 상태의 치료를 위해 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유할 것이다.
- [0542] 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 사용되는 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 길이, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 형태 및 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 질환 상태의 중증도 및 치료법을 받는 주체를 포함하여 다양한 인자에 따라 변할 수 있는 치료 유효량으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 환자에게 하루에 약 0.1 내지 약 1,000 mg 범위의 투여량으로 투여될 수 있다. 약 70 킬로그램의 체중을 갖는 정상적인 인간 성인의 경우, 1 일 체중 킬로그램 당 약 0.01 내지 약 100 mg의 투여량이 예이다. 그러나 사용되는 특정 투여량은 다를 수 있다. 예를 들어, 투여량은 환자의 요구 사항, 치료되는 상태의 중증도 및 사용되는 화합물의 약리학적 활성을 포함하는 다수의 인자에 의존할 수 있다. 특정 환자에 대한 최적

투여량의 결정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 특정 환자에 대한 최적 투여량의 결정은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0543] **병용 요법**

[0544] 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 단일 요법으로서 또는 질환 또는 장애, 예를 들어 암과 같은 증식과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가 요법과 병용하여 ("공-투여된") 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 요법은 다음을 포함한다: (i) 수술; (ii) 방사선 요법 (예를 들어, 감마 방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 요법 및 전신 방사성 동위 원소); (iii) 내분비 요법; (iv) 보조 요법, 면역 요법, CAR T- 세포 요법; 그리고 (v) 다른 화학 요법제.

[0545] 용어 "공-투여된"("공-투여")은 화학식 I'의 화합물 또는 이의 염, 및 세포 독성제 및 방사선 치료를 포함한 추가의 활성 약학적 성분의 동시 투여 또는 임의의 개별 순차 투여를 지칭한다. 투여가 동시에 이루어지지 않으면, 화합물은 서로 근접한 시간에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지는 중요하지 않고 예를 들어 하나의 화합물은 국소 투여될 수 있고 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다.

[0546] 전형적으로, 치료되는 질환 또는 상태에 대해 활성을 갖는 임의의 물질이 공동 투여될 수 있다. 이러한 암 치료제의 예는 예를 들어 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>(2019 년 1 월 22 일 마지막 방문) 및 Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers과 같은 공개 소스에서 찾을 수 있다. 당업자는 약물의 특정 특성 및 관련된 질병에 기초하여 어떤 제제의 조합이 유용한지를 식별할 수 있을 것이다.

[0547] 하나의 구체예에서, 치료 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 면역 요법의 병용을 포함한다. 면역 요법 (생물학적 반응 조절 요법, 생물학적 요법, 생물 요법, 면역 요법 또는 생물학적 요법으로도 공지됨)은 면역 체계의 일부를 사용하여 질병과 싸우는 요법이다. 면역 요법은 면역계가 암 세포를 인식하도록 도와주거나 암 세포에 대한 반응을 향상시킬 수 있다. 면역 요법에는 능동 및 수동 면역 요법이 포함된다. 능동 면역 요법은 신체의 면역계를 자극하는 반면 수동 면역 요법은 일반적으로 신체 외부에서 생성된 면역계 성분을 사용한다.

[0548] 활성 면역 요법의 예는 비제한적으로 암 백신, 종양 세포 백신 (자가 또는 동종 이계), 수지상 세포 백신, 항원 백신, 항-이디오타입 백신, DNA 백신, 바이러스 백신, 또는 종양-침윤림프구 (TIL) 백신 인터루킨 -2 (IL-2) 또는 림포카인 활성화 킬러 (LAK) 세포 요법을 포함하는 백신을 포함한다.

[0549] 수동 면역 요법의 예는 단일 클론 항체 및 독소를 함유하는 표적화 요법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 모노클로날 항체에는 네이키드 항체 및 접합된 모노클로날 항체 (태그, 표지 또는 로딩된 항체로도 공지됨)가 포함된다. 네이키드 모노클로날 항체에는 약물 또는 방사성 물질이 부착되어 있지 않지만, 접합된 모노클로날 항체는 예를 들어 화학 요법 약물 (화학 표지), 방사성 입자 (방사성 표지) 또는 독소 (면역 독소)에 결합된다. 이러한 네이키드 모노클로날 항체 약물의 예는 비제한적으로 예를 들어 B 세포 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 CD20 항원에 대한 항체인 리투시맵 (Rituxan); 예를 들어 진행성 유방암을 치료하는데 사용되는 HER2 단백질에 대한 항체인 트라스투주맵 (Herceptin); 예를 들어, B 세포 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL)을 치료하는데 사용되는 CD52 항원에 대한 항체인 알렘투주맵 (Campath); 예를 들어 진행성 결장 직장암 및 두경부암을 치료하기 위해 이리노테칸과 병용하여 사용된 EGFR 단백질에 대한 항체인 세투시맵 (Erbix); 그리고 VEGF 단백질에 대해 작용하는 항혈관 생성 요법이고, 예를 들어 전이성 결장 직장암을 치료하기 위해 화학 요법과 병용하여 사용되는 베바시주맵 (Avastin)을 포함한다. 공액 단일 클론 항체의 예는 비제한적으로 암성 B 림프구에 직접 방사능을 전달하고 예를 들어 B 세포 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 방사성 표지 항체 이브리투모맵 특세탄 (Zevalin); 예를 들어 특정 유형의 비호지킨 림프종을 치료하는데 사용되는 방사성 표지된 항체 토시투모맵 (Bexxar); 칼리케아 미신을 함유하고 예를 들어 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는데 사용되는 면역 독소 켐투주맵 오조가미신 (Mylotarg)을 포함한다. BL22는 예를 들어, 모발 세포 백혈병을 치료하기 위한 공액 단일 클론 항체, 예를 들어 백혈병, 림프종 및 뇌 종양을 치료하기 위한 면역 독소, 및 예를 들어 결장 직장 및 난소 암에 대한 OncoScint와 같은 방사성 표지된 항체, 및 전립선 암에 대한 ProstaScint이다.

[0550] 사용될 수 있는 치료 항체의 추가의 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: 전이성 유방암 환자의 치료를 위한 인간화 항-HER2 단일 클론 항체인 HERCEPTIN[™] (트라스투주맵) (Genentech, Calif.); 응혈 형성을 방지하기 위해 혈소판상의 항당단백질 IIb/IIIa 수용체인 REOPRO.RTM. (압식시맵) (Centocor); 급성 신장 동종 이식 거부 반응의 예방을 위한 면역 억제제, 인간화 항-CD25 모노클로날 항체인 ZENAPAX[™] (다클리주맵) (Roche

Pharmaceuticals, Switzerland); 무린 항-17-1A 세포 표면 항원 IgG2a 항체인 PANOREXTM (Glaxo Wellcome/Centocor); 무린 항-이디오 타입 (GD3에피토프) IgG 항체 (ImClone System)인 BEC2; 키메라 항-EGFR IgG 항체인 IMC-C225 (ImClone System); 인간화된 항-알파 V 베타 3 인테그린 항체인 VITAXINTM (Applied Molecular Evolution/MedImmune); 인간화 항 CD52 IgG1 항체 (Leukosite)인 Campath 1H/LDP-03; 인간화 항-CD33 IgG 항체인 Smart M195 (Protein Design Lab/Kanebo); 키메라 항-CD20 IgG1 항체인 RITUXANTM (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettayaku); 인간화된 항-CD22 IgG 항체인 LYMPHOCIDETM (Immunomedics); LYMPHOCIDETM Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (Tc-99m- 표지된; 방사선 영상; Immunomedics); Nuviion (CD3과 비교; Protein Design Labs); CM3은 인간화 항-ICAM3 항체 (ICOS Pharm); IDEC-114는 영장류화된 항-CD80 항체 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALINTM은 방사성 표지된 무린 항-CD20 항체 (IDEC/Schering AG)이고; IDEC-131은 인간화 항-CD40L 항체 (IDEC/Eisai); IDEC-151은 영장류화된 항-CD4 항체 (IDEC); IDEC-152는 영장류화된 항-CD23 항체 (IDEC/Seikagaku); SMART 항-CD3은 인간화 항-CD3 IgG (Protein Design Lab); 5G1.1은 인간화 항-보체 인자 5 (C5) 항체 (Alexion Pharm); D2E7은 인간화된 항-TNF- 알파 항체 (CAT/BASF); CDP870은 인간화된 항-TNF-알파이다. Fab 단편 (Celltech); IDEC-151은 영장류화된 항-CD4 IgG1 항체 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham)이며; MDX-CD4는 인간 항-CD4 IgG 항체 (Medarex/Eisai/Genmab)이며; CD20-스랩트다비닌 (+ 비오틴-이트름 90; NeoRx); CDP571은 인간화된 항-TNF-알파이다. IgG4 항체 (Celltech); LDP-02는 인간화된 항-알파 4 베타 7 항체 (LeukoSite/Genentech)이며; OrthoClone OKT4A는 인간화 항-CD4 IgG 항체 (Ortho Biotech)이며; ANTOVA.T M.은 인간화 항-CD40L IgG 항체 (Biogen)이고; ANTEGRENTM은 인간화된 항-VLA-4 IgG 항체 (Elan)이며; CAT-152는 인간 항-TGF-베타₂ 항체 (Cambridge Ab Tech)이다. 다른 것들은 이후 단락에서 제공된다.

[0551] 본원에 개시된 바와 같은 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 면역 요법은 보조 면역 요법을 포함한다. 예는 사이토카인, 예컨대 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF), 대식세포 염증성 단백질 (MIP)-1-알파, 인터루킨 (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 및 IL-27), 종양 괴사 인자 (TNF-알파 포함) 및 인터페론 (포함) IFN-알파, IFN-베타 및 IFN-감마); 수산화 알루미늄 (알룸); 바실 칼렛-구에린 (BCG); 키폴 림펫 헤모시아닌 (KLH); 불완전 프로인트 보조제 (IFA); QS-21; 해독; 레바 미솔; 그리고 디니트로 페닐 (DNP), 및 이들의 조합, 예를 들어 인터루킨, 예를 들어 IL-2와 다른 사이토카인, 예컨대 IFN-알파의 조합을 포함한다.

[0552] 다양한 구체예에서, 면역 요법 또는 면역 요법은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 입양 세포 전이, 혈관 신생 억제제, 바실러스 칼렛-구에린(Bacillus Calmette-Guerin) 요법, 생화학 요법, 암 백신, 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법, 사이토카인 요법, 유전자 요법, 면역 체크포인트 조절제, 면역 접합체, 방사성 접합체, 종양 용해성 바이러스 요법 또는 표적 약물 요법. 면역 치료 또는 면역 치료제의 기능 또는 기능 중 하나 이상은 본원에서 총괄적으로 "면역 치료제"로 지칭된다.

[0553] 본 개시 내용은 치료학적 유효량의 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함하는 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신생물증, 종양 또는 암을 예방, 치료, 감소, 억제 또는 제어하는 방법을 제공한다. 하나의 비-제한적인 구체예에서, 상기 방법은 면역 치료제와 함께 화학식 I'의 화합물을 포함하는 치료 유효량의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구체예에서, 조합은 각각의 치료 단독과 비교하여 조합으로 치료될 때 암 세포의 수를 감소시키는 협력 효과, 부가 효과 또는 상승 효과를 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함하는 치료 유효량의 조합의 투여는 화합물의 화학식 I' 또는 면역 치료제의 단독 투여의 상가적 효과보다 더 강력한 상승적 항-종양 활성 및/또는 항종양 활성을 초래한다.

[0554] 인간 암은 수많은 유전적 및 후천적 변형을 보유하여 면역계에 의해 잠재적으로 인식 가능한 신생 항원을 생성한다 (Sjoberg 등 (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 강력한 항암 잠재력을 가지고 있으며, 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 투여량과 정교한 특이성을 가지고 있다. 또한, 면역계는 상당한 가소성과 기억 성분을 나타낸다. 적응 면역 시스템의 이러한 모든 속성의 성공적인 활용은 모든 암 치료 방식 중에서 면역 요법을 독특하게 만든다.

[0555] 본 개시 내용은 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제의 조합을 제공한다. 이러한 예시된 조합은 암을 가진 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 다양한 구체예에서, 본 발명의 조성물, 제제 및 방법에서 유용성을 발견하는 면역 치료제는 다음을 포함하는 하나 이상의 물질 또는요법을 포함할 수 있다: 입양 세포 전달, 혈관 신생 억제제, 바실러스 칼렛-구 에린 요법, 생화학 요법, 암 백신, 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법, 사이토카인 요법, 유전자 요법, 면역 체크포인트 조절제, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제, 면역 접합체, 방사성 접합체, 종양 용해성 바이러스 요법 또는 표적 약물 요법.

- [0556] 본 개시 내용의 특정 구체예에서, 치료 유효 조합물은 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함한다. 다양한 관련 구체예에서, 화학식 I'의 화합물은 면역 치료제의 활성을 향상시킨다.
- [0557] 상기 언급된 양상 각각의 특정 구체예뿐만 아니라 본원의 다른 곳에 기재된 다른 양상 및 구체예에서, 면역 치료제는 화학식 I'의 화합물의 활성을 향상시킨다.
- [0558] 전술한 각각의 양상의 특정 구체예, 및 본원의 다른 곳에 기재된 다른 양상 및 구체예에서, 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제는 상승적으로 작용한다. 본원에 기재된 다양한 구체예에서, 예시적인 면역 치료제는 공동자극 분자의 작용제 또는 활성화제로부터 선택된 면역 세포이다 (예를 들어, T-세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포 등) 조절제이며, 여기서 조절제는 모노클로날 항체, 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 부분을 포함하는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 또는 당업계에 공지된 면역 세포-결합 다항체/융합 단백질/구조). 일부 구체예에서, 면역 치료제는 공동자극 분자를 조절하거나, 면역 세포 또는 암 세포표면의 항원에 결합하는 항체 일 수 있다. 이들 상이한 구체예 각각에서, 항체 조절제는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 이중특이적 항체, 삼중특이적 또는 다중 특이적 포맷 항체, 융합 단백질 또는 이의 단편, 예를 들어 디아바디 (Diabody), 단일쇄 (sc)-디아바디 (scFv) 2, 미니항체 (Miniantibody), 미니바디 (Minibody), Barnase-barstar, scFv-Fc, sc (Fab) 2, 삼량체 항체 작제물, 삼량체 항체 작제물, 삼량체 항체 작제물, 삼량체 항체 구성물, 콜라바디 (Collabody) 항체 구성물, (scFv-TNFa) 3 또는 F (ab) 3/DNL 항체 구성물일 수 있다.
- [0559] 전술한 각각의 양상의 특정 구체예, 및 본원의 다른 곳에 기재된 다른 양상 및 구체예에서, 면역 치료제는 면역 반응을 조절하는 작용제, 예를 들어 체크포인트 억제제 또는 체크포인트 작용제이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 항-종양 면역 반응을 향상시키는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 세포 매개 면역을 증가시키는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 T-세포 활성을 증가시키는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 세포용해성 T-세포 (CTL) 활성을 증가시키는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 본업계에서 공지된 다른 것들 중에서 PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF 베타, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, 및/또는 BTLN2을 표적으로 하는 항체 조절제이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 자연 살해 (NK) 세포 활성을 증가시키는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 면역 반응 억제제를 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 억제자 세포 또는 억제자 세포 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 Treg 활성을 억제하는 물질 또는 치료법이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 억제적 면역 체크포인트 수용체의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 조합물은 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함하고, 여기서 면역 치료제는 공동자극 분자의 작용제 또는 활성화제로부터 선택된 T 세포 조절제를 포함한다. 하나의 구체예에서, 공동자극 분자의 작용제는 GITR, OX40, ICOS, SLAM (예를 들어, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFRR, CD7, NKG2C, Nkp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제 (예를 들어, 작용제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합체)로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 이펙터 세포 조합은 이중특이적 T 세포 결합자 (예를 들어, 이중특이적 항체 분자에 결합하는 CD3 및 암 항원 (예를 들어, 특히 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)을 포함한다.
- [0560] 일부 구체예에서, 면역 치료제는 PD-1 활성의 조절제, PD-L1 활성의 조절제, PD-L2 활성의 조절제, CTLA-4 활성의 조절제, CD28 활성의 조절제, CD80 활성의 조절제, CD86 활성의 조절제, 4-1BB 활성의 조절제, OX40 활성의 조절제, KIR 활성의 조절제, Tim-3 활성의 조절제, LAG3 활성의 조절제, CD27 활성의 조절제, CD40 활성의 조절제, GITR 활성의 조절제, TIGIT 활성의 조절제, CD20 활성의 조절제, CD96 활성의 조절제, IDO1 활성의 조절제, SIRP-알파 활성의 조절제, TIGIT 활성의 조절제, VSIG8 활성의 조절제, BTLA 활성의 조절제, SIGLEC7 활성의 조절제, SIGLEC9 활성의 조절제, ICOS 활성의 조절제, B7H3 활성의 조절제, B7H4 활성의 조절제, FAS 활성의 조절제, BTLN2 활성 조절제, 사이토카인, 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인, 종양 괴사 인자 (TNF) 패밀리의 구성원, 또는 면역자극성 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 면역 체크포인트 조절제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 PD-1 활성의 억제제, PD-L1 활성의 조절제, PD-L2 활성의 조절제, CTLA-4의 조절제), 또는 CD40 작용제 (예를 들어, 항-CD40 항체 분자), (xi) OX40 작용제 (예를 들어, 항-OX40 항체 분자), 또는 (xii) CD27 작용제 (예를 들어, 항-CD27 항체 분자)이다. 하나의 구체예에서, 면역조절제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타의 억제제이다. 하나의 구체예에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, 또는 임의의 이의 조합을 억제한다.

- [0561] 억제적 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 구체예에서, 억제적 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)은, 억제적 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구체예에서, 억제적 신호의 억제제는, 폴리펩티드 예를 들어, 가용성 리간드 (예를 들어, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어, 모노클로날 항체, 이중특이적 항체를 포함하는 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티, 삼중특이적 항체, 또는 억제적 분자에 결합하는 본업계에서 공지된 면역 세포-결합 다항체/융합 단백질/작제물; 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF 베타, 또는 이의 조합에 결합하는 항체 또는 이의 단편 (또한 "항체 분자"로 여기서 언급됨)이다.
- [0562] 일부 구체예에서, 여기서 조합은 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함하고, 여기서 면역 치료제는 모노클로날 항체 또는 이중특이적 항체이다. 예를 들어, 모노클로날 또는 이중특이적 항체는 특히 c-Met 경로 및/또는 면역 체크포인트 조절제의 구성원에 결합할 수 있다(예를 들어, 이중특이적 항체는 여기서 기술된 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 및 면역 체크포인트 조절제, 가령 PD-1, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 또는 CD27에 결합하는 항체 둘 다에 결합한다). 특정 구체예에서, 이중특이적 항체는 특히 인간 HGFR 단백질 및 PD-1, PD-L1, 및 CTLA-4 중 하나에 결합한다.
- [0563] 일부 구체예에서, 면역 치료제는 사이토카인, 예를 들어 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인 또는 종양 괴사 인자 패밀리의 구성원이다. 일부 구체예에서, 사이토카인은 IL-2, IL15, 또는 인터페론-감마이다.
- [0564] 임의의 상기 양상 또는 본원의 다른 곳에 기재된 것들의 일부 구체예에서, 암은 폐암, 췌장암, 유방암, 결장암, 결장 직장암, 흑색종, 위장암, 위암, 신장암, 난소암, 간암, 자궁 내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 신경아세포종, 신경 교종, 교아세포종, 다형성 교아세포종, 자궁 경부암, 위암, 방광암, 두 경부암 및 간암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0565] 임의의 상기 양상 또는 본원의 다른 곳에 기재된 것들의 일부 구체예에서, 대상체의 암 또는 종양은 면역 체크포인트 억제 (예를 들어, PD-1 길항제 또는 PD-L1 길항제)와 같은 본원에 기재된 임의의 면역 체크포인트 억제제)에 반응하지 않거나 또는 대상체의 암 또는 종양은 면역 체크포인트 억제 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 면역 체크포인트 억제제, 예컨대 PD-1 길항제 또는 PD-L1 길항제에 대해)에 대한 초기 반응 후에 진행되었다.
- [0566] 임의의 상기 양상 또는 본원의 다른 곳에 기재된 것들의 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다.
- [0567] 체크포인트 억제제는 예를 들어 고유의 면역 체크포인트 억제제를 촉진; 면역 체크포인트의 발현에 관여하는 전사 인자를 억제; 및/또는 일부 추가적인 외적 요인과 협력하여 행동;함으로써 면역 체크포인트를 억제하고 및/또는 면역 체크포인트의 억제제를 촉진시키는 임의의 분자, 물질, 치료 및/또는 방법일 수 있다. 예를 들어, 체크포인트 억제제는 면역 체크포인트 유전자의 발현과 관련된 전사 인자를 억제하거나 종양 억제 유전자, 예를 들어 BACH2에 대한 전사 인자의 발현을 촉진하는 치료를 포함할 수 있다 (Luan 등, (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983). 또한, 체크포인트 억제제는 면역 체크포인트 유전자의 전사; 면역 체크포인트 mRNA의 변형 및/또는 처리; 면역 체크포인트 단백질의 번역; 및/또는 면역 또는 면역 체크포인트 경로에 관련된 분자, 예를 들어, PD-1 전사 인자, 예컨대 HIF-1, STAT3, NF- κ B 및 AP-1, 또는 일반적인 발암 경로, 예컨대 JAK/STAT, RAS/ERK 또는 PI3K/AKT/mTOR를 억제할 수 있다 (Zerdes 등, Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, Oncogenevolume 37, pages4639-4661 (2018), 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함됨).
- [0568] 체크포인트 억제제는, 예를 들어, RNA-간섭 경로 공동 억제 및/또는 전사 후 유전자 침묵 (PTGS)(예를 들어, 마이크로 RNA, miRNA; 침묵 -RNA, 작은 간섭 -RNA 또는 짧은 간섭 -RNA (siRNA)을 사용하여 전사 수준에서 면역 체크포인트를 조절하는 치료, 분자, 물질 및/또는 방법을 포함할 수 있다. 체크포인트 분자의 전사 조절은 mir-16을 포함하는 것으로 나타났으며, 이는 체크포인트 mRNAs CD80, CD274 (PD-L1) 및 CD40의 3'UTR을 표적으로 하는 것으로 밝혀졌다 (Leibowitz 등, Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28; v428-v448). Mir-33a는 또한 폐 선암종의 경우 PD-1의 발현 조절에 관여하는 것으로 나타났다 (Boldini 등, Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, Cancer Cell Int. 2017; 17: 105, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함됨).
- [0569] T-세포-특이적 앵타머-siRNA 키메라는 면역 체크포인트 경로에서 분자를 억제하는 매우 특이적인 방법으로 제안

되어 왔다(Hossain 등, The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, Ther. Deliv. 2015 Jan; 6(1): 1-4, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함됨).

- [0570] 대안적으로, 면역 체크포인트 경로의 구성원은 관련 경로, 예를 들어 대사에 영향을 미치는 치료를 사용하여 억제될 수 있다. 예를 들어, CAD 대식세포로부터 미토콘드리아에서 해당 중간체 피루베이트를 과잉 공급하는 것은 골 형성 단백질 4/인산화된 SMAD1/5/IFN 조절 인자 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1) 신호 전달 경로의 유도를 통해 PD-L1의 발현을 촉진시켰다. 따라서, 대사 경로를 조절하는 치료를 실시하면 면역 억제 PD-1/PD-L1 체크포인트 경로의 후속 조절을 초래할 수 있다 (Watanabe 등, Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127(7): 2725-2738).
- [0571] 체크포인트 면역은 종양 세포 내에서 선택적으로 복제하고 종양-미세 환경에서 급성 면역 반응을 유도하는, 즉 암 세포에 대한 특정 작용제 (예를 들어, 항체, miRNA, siRNA)를 보유하는 유전자 벡터로서 작용하고 시토카인 및 케모카인의 종양 분해 및 분비에 영향을 주어 면역 체크포인트 억제와 상승 작용을 일으키는 종양 용해성 바이러스를 통해 조절될 수 있다 (Shi 등, Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, Int J Mol Sci. 2018 May; 19(5): 1389). 현재, 체크포인트 억제제로 다음 바이러스를 활용하는 임상 시험이 진행 중이다: 폴리오바이러스, 홍역 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 (HSV), 콕사키바이러스, 레오바이러스, 뉴캐슬병 바이러스 (NDV), T-VEC (GM-CSF (과립구-대식세포 콜로니 자극 인자)로 인코딩된 헤르페스 바이러스 및 H101 (Shi 등, 상기).
- [0572] 체크포인트 억제제는 번역 수준의 체크포인트 면역에서 작동할 수 있다. mRNA의 단백질로의 번역은 유전자 발현의 조절에서 중요한 사건을 나타내므로, 면역 체크포인트 번역의 억제는 면역 체크포인트 경로가 억제될 수 있는 방법이다.
- [0573] 면역 체크포인트 경로의 억제는 면역 체크포인트 번역 과정의 임의의 단계에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 약물, 분자, 작용제, 치료 및/또는 방법은 개시 과정을 억제할 수 있다 (이에 의해 40S 리보솜 서브 유닛은 mRNA의 5' 말단으로 모집되고 mRNA의 5'UTR을 3' 말단으로 스캔함). 개시제 메티오닐-트랜스퍼 RNA (tRNA) (Met-tRNAi)의 안티코돈을 표적화하고, 그것의 시작 코돈과 염기쌍을 이루거나 60S 서브 유닛을 모집하여 면역 체크포인트-특이적 유전자의 번역에서 아미노산의 연장 및 순차적 첨가를 시작함으로써 억제가 일어날 수 있다. 대안적으로, 체크포인트 억제제는 3 원 복합체 (TC), 즉, 진행 생물 개시 인자 (eIF) 2 (또는 하나 이상의 그의 α , β 및 γ 서브 유닛); GTP; 그리고 Met-tRNAi의 형성을 방지함으로써 번역 수준에서 체크포인트를 억제할 수 있다.
- [0574] 체크포인트 억제는 단백질 키나제 R (PKR), PERK, GCN2, 또는 HRI를 통한 인산화를 배제함으로써 또는 TC가 40S 리보솜 및/또는 다른 개시 인자와 관련되는 것을 배제하고, 따라서 사전 개시 복합체 (PIC)형성을 방지; eIF4F 복합체 및/또는 이의 캡-결합 단백질 eIF4E, 스캐폴딩 단백질 eIF4G, 또는 eIF4A 헬리카제를 억제함으로써 eIF2 α 의 불안정화를 통해 발생할 수 있다. 암의 번역 제어를 논의하는 방법은 Truitt 등, New frontiers in translational control of the cancer genome, Nat Rev Cancer. 2016 Apr 26; 16(5): 288-304에 개시되어 있으며, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.
- [0575] 체크포인트 억제제는 또한 예를 들어 면역 체크포인트 수용체를 억제함으로써 세포 및/또는 단백질 수준에서 면역 체크포인트를 조절하는 치료, 분자, 작용제 및/또는 방법을 포함할 수 있다. 체크포인트의 억제는 항체, 항체 단편, 항원-결합 단편, 소분자 및/또는 다른 약물, 작용제, 치료 및/또는 방법의 사용을 통해 발생할 수 있다.
- [0576] 면역 체크포인트는 말초 조직 손상을 최소화하기 위해 자기-내성을 유지하고 면역 시스템 반응의 정도를 조절하는 것을 담당하는 면역 시스템의 억제 경로를 지칭한다. 그러나, 종양 세포는 또한 면역 조직 체크포인트를 활성화시켜 종양 조직에 대한 면역 반응 (면역 반응 '차단')의 효과를 감소시킬 수 있다. 대다수의 항암제와 대조적으로, 체크포인트 억제제는 면역계의 내인성 항종양 활성을 향상시키기 위해 종양 세포를 직접 표적으로하지 않고 림프구 수용체 또는 그의 리간드를 표적으로 한다. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).
- [0577] 최근까지, 암 면역 요법은 활성화된 이펙터 세포의 입양 전달, 관련 항원에 대한 면역화, 또는 사이토카인과 같은 비특이적 면역자극제를 제공함으로써 항-종양 면역 반응을 향상시키는 접근법에 상당한 노력을 집중해 왔다. 그러나, 지난 10 년 동안, 특정 면역 체크포인트 경로 억제제를 개발하기 위한 집중적인 노력은 다음을 포함하는, 암을 치료하기 위한 새로운 면역 치료 접근법을 제공하기 시작했다: 진행성 흑색종 환자의 치료를 위한 CTLA-4에 결합하고 이를 억제하는 항체 (Ab), 이필리무맙 (YERVOY.RTM.) (Hodi 등 (2010) N Engl J Med 363:

711-23) 및 항체 가령 수용체에 특이적으로 결합하고 억제성 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는 니볼루맵 및 펌브롤리주맵 (이전의 램폴리주맵; USAN Council Statement (2013) 의 개발 펌브롤리주맵: 프로그램된 세포 사멸 (Programmed Death-1 (PD-1)) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는, USAN Council (ZZ-165), Nov. 27, 2013)에 의해 채택된 비독점 명칭에 대한 진술 (Topalian 등 (2012a) N Engl J Med 366:2443-54; Topalian 등 (2012b) Curr Opin Immunol 24:207-12; Topalian 등 (2014) J Clin Oncol 32(10):1020-30; Hamid 등 (2013) N Engl J Med 369:134-144; Hamid and Carvajal (2013) Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61; McDermott and Atkins (2013) Cancer Med 2(5):662-73).

[0578] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고 면역 억제를 매개한다. 니볼루맵 (이전 명칭: 5C4, BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호 작용을 선택적으로 방지하고 이에 의해, 항종양 T-세포 기능의 하향 조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang 등 (2014) In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. 니볼루맵은 절제 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 치료 및 이필리무맵 이후의 질환 진행, 및 BRAF V600 돌연변이 양성인 경우 BRAF 억제제 및 편평한 비소 세포 폐암의 치료에 대해 승인되었다.

[0579] 최근의 데이터는 종양 자체 내에서 발생할 수 있는 항-CTLA-4 항체의 이차 메커니즘을 제안한다. CTLA-4는 종양 내 이펙터 T-세포 (본 명세서에서는 "Teff 세포"로도 공지됨)와 비교하여 조절성 T-세포 (본 명세서에서 "Treg 세포"로도 지칭됨)에서 더 높은 수준으로 종양에서 발현되는 것으로 밝혀져서, 항-CTLA-4의 가설이 Treg 세포에 우선적으로 영향을 미친다는 가설을 초래한다. "Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies", Christian U. Blank and Alexander Enk, International Immunology, Vol. 27, No. 1, pp. 3-10. PD-1 및 CTLA-4 조합에 대한 최근의 연구에 따르면 CTLA-4 및 PD-1 경로의 조합 차단은 또한 조절 T-세포 및 MDSC 둘 다에 대한 Teff 세포의 비를 증가시켜서 종양 미세 환경에서의 억제를 감소시키고 염증을 촉진한다는 것을 보여준다. "Combination of CTLA-4 and PD-1 blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", Curran 등, PNAS|Mar. 2, 2010; vol. 107 (no. 9); pp. 4275-4280, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다. 체크포인트 억제제와 다른 치료제 (들)의 조합은 체크포인트 억제제의 항-종양 반응 및/또는 치료제의 효과를 향상시키거나 연장시킬 수 있다. 이와 관련하고, WO 2015/069770은 암 치료를 위한 적응 면역 반응, 특히 CTLA-4 및 PD-1 억제제의 조합을 활성화시키는 것에 기초한 병용 치료를 개시한다. WO 2015/069770의 개시 내용은 본 출원의 개시 내용에서 그 전체가 참조로 포함된다.

[0580] 체크포인트 차단 항-CTLA-4 항체가 항-종양 효과를 매개하는 하나의 메커니즘은 조절 T-세포를 감소시키는 것이다. 항-CTLA-4 항체의 뚜렷한 작용 메커니즘으로 인해, 이들은 이펙터 T-세포에 부여된 억제 신호 전달을 방출하도록 작용하는 항-PD1 체크포인트 봉쇄 항체와 성공적으로 조합될 수 있다. 이들 항체를 이용한 이중 봉쇄는 전임상 (Proc Natl Acad Sci USA 2010, 107, 4275-4280) 및 임상 (N Engl J Med 2013, 369, 122-133; N Engl J Med 2015, 372, 2006-2017) 둘 다에서 항-종양 반응을 향상시키기 위해 결합된다.

[0581] CTLA-4는 그의 리간드 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)와의 상호 작용을 통해 나이브 및 기억 T 세포의 초기 활성화를 약화시킨다 (도 1A). PD-1은 활성화된 성숙 T 세포, 활성화된 NK 세포, B 세포, 단핵구 및 다수의 정상 조직의 표면에서 발현되는 수용체이며 말초 내성 유지에 중요한 역할을 한다 [20-21] (도 1A). CTLA-4와 대조적으로, PD-1은 그의 리간드 PD-L1 (B7-H1 또는 CD274로도 공지됨)과의 상호 작용을 통해 작용하며, 종양 미세 환경 내에서 주요 면역 저항성 메커니즘을 제공 할뿐만 아니라 말초 조직에서의 T 세포 활성 조절에 주로 관여한다.

[0582] 일부 구체예에서, 면역 치료제는 PD-1 활성의 조절제, PD-L1 활성의 조절제, PD-L2 활성의 조절제, CTLA-4 활성의 조절제, CD28 활성의 조절제, CD80 활성 조절제, CD86 활성 조절제, 4-1BB 활성 조절제, OX40 활성 조절제, KIR 활성 조절제, Tim-3 활성 조절제, LAG3 활성 조절제, CD27 활성 조절제, CD40 활성의 조절제, GITR 활성의 조절제, TIGIT 활성의 조절제, CD20 활성의 조절제, CD96 활성의 조절제, IDO1 활성의 조절제, 사이토카인, 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인, 종양 괴사 인자 (TNF) 패밀리의 구성원, 또는 면역자극성 올리고 뉴클레오티드이다. 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 조절제, 즉 억제제 또는 길항제, 또는 활성화제 또는 작용제는, 예를 들어, CD28 조절제, 4-1BB 조절제, OX40 조절제, CD27 조절제, CD80 조절제, CD86 조절제, CD40 조절제, 또는 GITR 조절제, Lag-3 조절제, 41BB 조절제, 밝은 조절제, CD40 조절제, GITR 조절제, TGF-베타 조절제, TIM-3 조절제, SIRP-알파 조절제, TIGIT 조절제, VSIG8 조절제, BTLA 조절제, SIGLEC7 조절제, SIGLEC9 조절제, ICOS 조절제, B7H3 조절제, B7H4 조절제, FAS 조절제, 및/또는 BTNL2 조절제이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 상기한 바와 같은 면역 체크포인트 조절제이다(예를 들어, 모노클로날 항체, 이중특이적

항체를 포함하는 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티, 삼중특이적 항체, 또는 면역 세포-결합 다 항체/융합 단백질/본업계에서 공지된 작제물의 형태일 수 있는 면역 체크포인트 조절제 항체).

[0583] 면역 체크포인트 억제제 면역 치료제와의 병용 치료는 CTLA4, PD1 및 PD-L1과 같은 면역계 체크포인트를 특이적으로 표적화하는 항체를 포함할 수 있으며, 암 및 다른 질환에 대한 면역 요법의 가장 유망한 새로운 방법 중 하나이다. TIM-3, LAG-3, 다양한 B-7 리간드, CHK 1 및 CHK2 키나제, BTLA, A2aR 등의 추가 체크포인트 대상도 조사 중이다. 현재, 3 개의 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제인 이필리무맙 (Yervoy®) 및 둘 다 PD-1 억제제인 켈트루다주맙 (Keytruda®) 및 니볼루맙 (Opdivo®)을 포함하여 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration)으로부터 암 치료에 대해 빠른 승인을 받았다. 또한, 몇 가지 체크포인트 억제제가 임상 시험 중에 있다.

[0584] 55-kD 유형 1 막 횡단 단백질인 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1 또는 CD279)은 면역글로불린 슈퍼 패밀리를 구성원 CD28, CTLA-4, 유도성 공동-자극제 (ICOS) 및 BTLA를 포함하는 T 세포 공동-자극 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. PD-1은 활성화된 T 세포 및 B 세포에서 고도로 발현된다. PD-1 발현은 또한 다양한 발현 수준을 갖는 메모리 T-세포 서브 세트에서 검출될 수 있다. PD-1에 특이적인 2 개의 리간드: 프로그램된 사멸-리간드 1 (PD-L1, B7-H1 또는 CD274로도 공지됨) 및 PD-L2 (B7-DC 또는 CD273으로도 공지됨)가 확인되었다. PD-L1 및 PD-L2는 마우스 및 인간 시스템 둘 다에서 PD-1에 결합시 T 세포 활성화를 하향 조절하는 것으로 나타났다 (Okazaki 등, Int Immunol., 2007; 19: 813-824). PD-1과, 항원 제시 세포 (APC) 및 수지상 세포 (DC)에서 발현되는 그의 리간드, PD-L1 및 PD-L2와의 상호 작용은 활성화된 T 세포 면역 반응을 하향 조절하기 위해 음성 조절 자극을 전달한다. PD-1의 봉쇄는 이 음성 신호를 억제하고 T 세포 반응을 증폭시킨다.

[0585] 다수의 연구는 암 미세 환경이 PD-L1/PD-1 신호 전달 경로를 조작하고 PD-L1 발현의 유도가 암에 대한 면역 반응의 억제와 관련되어 암 진행 및 전이를 허용함을 나타낸다. PD-L1/PD-1 신호 전달 경로는 몇 가지 이유로 암 면역 회피의 주요 메커니즘이다. 먼저, 가장 중요한 것은, 이 경로는 말초에서 발견되는 활성화된 T 이펙터 세포의 면역 반응의 음성 조절에 관여한다는 것이다. 둘째, PD-L1은 암 미세 환경에서 상향 조절되는 반면, PD-1은 또한 활성화된 종양 침윤 T 세포에서 상향 조절되므로, 악의적인 억제주기를 가능하게 한다. 셋째, 이 경로는 양방향 신호 전달을 통한 선천적 및 적응적 면역 조절에 복잡하게 관여한다. 이러한 요인들은 PD-1/PD-L1 복합체를 중심으로 만들고 이를 통해 암이 면역 반응을 조작하고 자체 진행을 촉진할 수 있다.

[0586] CTLA-4 (세포 독성 T-림프구 관련 단백질 4, CTLA4, CTLA-4, CD152, 분화 클러스터 152; ALPS5, CD, CELIAC3, GRD4, GSE 및 IDDM12로도 공지됨). CTLA-4는 T 세포 기능에서 억제 역할을 하는 ~ 24.6-kDa 단일 패스 타입 I 막 단백질이다. CTLA-4는 원래 류마티스 세포 용해 T 세포 cDNA 라이브러리의 차별적 스크리닝에 의해 확인되었고, Brunet 등, A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4, Nature. 1987 Jul 16; 22;328(6127):267-70 참조. CTLA-4는 b7 패밀리의 리간드 CD80 (분화 80의 클러스터 및 B7-1로도 공지됨); 그리고 CD86 (분화 클러스터 86 또는 B7-2로도 공지됨)과 상호 작용하는 것으로 나타났다. Linsley 등, CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7, J Exp Med. 1991 Sep 1;174(3):561-9 참조. 인간 CTLA-4 DNA 암호화 영역과 CD28의 서열 비교는 두 서열 사이에 유의한 상동성을 나타내며, 점막과 세포질 영역 사이에서 가장 유사하고; 따라서, CTLA-4는 T-세포 활성을 폐기/감소시키는데 관련되며, CD28의 활성화에 반대한다. CTLA-4 결핍 마우스는 대규모 림프 증식을 나타내는 것으로 나타났다. Chambers 등, Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells, Immunity. 1997 Dec;7(6):885-95. CTLA-4 봉쇄는 시험관 내 및 생체 내 둘 다에서 T-세포 반응을 증가시키고, 유도된 자가 면역 질환을 향상시키고, 항종양 면역성을 악화시키는 것으로 보고되었다. (Luhder, J. Exp. Med. 1998; 187:427-432; Walunas 등, Immunity. 1994; 1:405-413; Kearney, J. Immunol. 1995; 155:1032-1036); Leach, Science 1996; 271:1734-1736 참조). CTLA-4는 또한 T-세포 면역 반응의 초기 특성에 대한적 및/또는 추가적 영향을 미치는 것으로 보고되었다 (Chambers, Curr. Opin. Immunol. 1997; 9:396-404; Bluestone, J. Immunol. 1997; 158:1989-1993; Thompson, Immunity 1997; 7:445-450).

[0587] 임상 시험에서 시험될 첫 번째 면역 체크포인트 억제제는 이필리무맙 (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), CTLA-4 mAb였다. CTLA-4는 수용체의 면역글로불린 슈퍼패밀리에 속하며, 여기에는 PD-1, BTLA, TIM-3 및 T 세포 활성화 (VISTA)의 V-도메인 면역글로불린 억제제도 포함된다. 항-CTLA-4 mAb는 강력한 체크포인트 억제제로서, 순수 세포 및 항원-경험 세포 둘 모두로부터 "파단"을 제거한다. 치료는 CD8 + T 세포의 항종양 기능을 향상시키고, CD8 + T 세포 대 Foxp3 + T 조절 세포의 비를 증가시키고, T 조절 세포의 억제 기능을 억제한다. 항-CTLA-4 mAb 요법의 주요 결점은 과잉 면역 체계의 표적 효과에 의한 자가 면역 독성의 생성이며, 이는 스스로 기능을 저하시키는 능력을 상실한 것이다. 이필리무맙으로 치료받은 환자의 최대 25 %가 피부염, 장염, 간염, 내분비 병증

(뇌하수체염, 갑상선염 및 부신염 포함), 관절염, 포도막염, 신염 및 무균성 수막염을 포함한 심각한 3-4 가지 부작용/자가 면역형 부작용이 발생하는 것으로 보고되었다. 항-CTLA-4 경험과 대조적으로, 항-PD-1 요법은 더 잘 견딜 수 있고 비교적 낮은 비율의 자가 면역형 부작용을 유도한다.

[0588] 일부 구체예에서, 면역 치료제는 PD-1의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 PD-L1 및/또는 PD-L2의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 CTLA-4의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 CD80 및/또는 CD86의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 TIGIT의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 KIR의 활성을 억제하는 물질이다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 면역 체크포인트 수용체 활성화의 활성을 향상 또는 자극하는 물질이다.

[0589] 여기서 기술된 방법의 일부 구체예에서, 면역 치료제는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, PD-L2 길항제, CTLA-4 길항제, CD80 길항제, CD86 길항제, KIR 길항제, Tim-3 길항제, LAG3 길항제, TIGIT 길항제, CD20 길항제, CD96 길항제, 또는 IDO1 길항제이다.

[0590] 일부 구체예에서, PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, PD-1에 결합하는 항체는 캄브롤리주맵 (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), 피딜리주맵 (CT-011; Curetech Ltd.), 니볼루맵 (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis), 또는 STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)이다. 일부 구체예에서, PD-1에 결합하는 항체는 PCT 공개공보 WO 2014/179664에서 기술되고, 예를 들어, APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950, 또는 APE1963 (Anaptysbio)로서 식별되는 항체, 또는 이들 항체 중 어느 것의 CDR 영역을 함유하는 항체이다. 다른 구체예에서, PD-1 길항제는 PD-L1 또는 PD-L2, 예를 들어, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune)의 세포외 도메인을 포함하는 융합 단백질이다. 다른 구체예에서, PD-1 길항제는 펩티드 억제제, 예를 들어, AUNP-12 (Aurigene)이다.

[0591] 일부 구체예에서, PD-L1 길항제는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, PD-L1에 결합하는 항체는 아테솔리주맵 (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), 아벨루맵 (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), KD033, 또는 STI-A1014의 항체 부분 (Sorrento Therapeutics)이다. 일부 구체예에서, PD-L1에 결합하는 항체는 PCT 공개공보 WO 2014/055897에서 기술되고, 예를 들어, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, 또는 Ab-55, 또는 이들 항체 중 어느 것의 CDR 영역을 함유하는 항체이고, 이 개시물은 그 전체가 참조로서 여기에 포함된다.

[0592] 일부 구체예에서, CTLA-4 길항제는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, CTLA-4에 결합하는 항체는 이필리무맵 (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) 또는 트레멜리무맵 (CP-675,206; Pfizer)이다. 일부 구체예에서, CTLA-4는 CTLA-4 융합 단백질 또는 가용성 CTLA-4 수용체, 예를 들어, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.)를 길항한다.

[0593] 일부 구체예에서, LAG3 길항제는 LAG3에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, LAG3에 결합하는 항체는 IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis), 및 GSK2831781 (GlaxoSmithKline)이다. 일부 구체예에서, LAG3 길항제는 가용성 LAG3 수용체, 예를 들어, IMP321 (Prima BioMed)을 포함한다.

[0594] 일부 구체예에서, KIR 길항제는 KIR에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, KIR에 결합하는 항체는 리틸루맵 (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma)이다.

[0595] 일부 구체예에서, 여기서 개시된 조합 (예를 들어, 화학식 I'의 화합물과 조합하여)에서 사용된 면역 치료제는 공동자극 분자의 활성화제 또는 작용제이다. 하나의 구체예에서, 공동자극 분자의 작용제는 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제 (예를 들어, 작용제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합체)로부터 선택된다.

[0596] 일부 구체예에서, OX40 작용제는 OX40 리간드, 또는 이의 OX40-결합 부분을 포함한다. 예를 들어, OX40 작용제는 MEDI6383 (AstraZeneca)일 수 있다. 일부 구체예에서, OX40 작용제는 OX40에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, OX40에 결합하는 항체는 MEDI6469 (AstraZeneca/MedImmune), MEDI0562 (AstraZeneca/MedImmune), 또는 MOXR0916 (RG7888; Genentech)이다. 일부 구체예에서, OX40 작용제는 OX40 리간드를 발현가능한 벡터 (예를 들어, 발현 벡터 또는 바이러스, 가령 아데노바이러스)이다. 일부 구체예에서 OX40-발현 벡터는 Delta-24-RGDOX (DNAtrix) 또는 DNX2401 (DNAtrix)이다.

- [0597] 일부 구체예에서, 4-1BB (CD137) 작용제는 결합 분자, 가령 안티칼린이다. 일부 구체예에서, 안티칼린은 PRS-343 (Pieris AG)이다. 일부 구체예에서, 4-1BB 작용제는 4-1BB에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, 4-1BB에 결합하는 항체는 PF-2566 (PF-05082566; Pfizer) 또는 우렐루맙 (BMS-663513; Bristol Myer Squibb)이다.
- [0598] 일부 구체예에서, CD27 작용제는 CD27에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, CD27에 결합하는 항체는 바틀리루맙 (CDX-1127; Celldex)이다.
- [0599] 일부 구체예에서, G1TR 작용제는 G1TR 리간드 또는 이의 G1TR-결합 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, G1TR 작용제는 G1TR에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, G1TR에 결합하는 항체는 TRX518 (G1TR, Inc.), MK-4166 (Merck), 또는 INBRX-110 (5 Prime Therapeutics/Inh1brx)이다.
- [0600] TIM-3는 소모된 CD8+ T 세포에 의해 발현된 또다른 중요한 억제적 수용체로서 식별되었다. 암의 마우스 모델에서, 대부분의 기능장애성 종양 침윤 CD8 + T 세포가 실제로 PD-1 및 TIM-3을 공동 발현한다는 것이 밝혀졌다.
- [0601] LAG-3는 이펙터 T-세포 기능을 제한하고 T 조절 세포의 억제 활성을 증대시키는 작용을 하는 최근에 확인된 또다른 억제 수용체이다. 최근에 PD-1 및 LAG-3이 마우스에서 종양-침윤 T 세포에 의해 광범위하게 공동-발현되고, PD-1 및 LAG-3의 조합된 봉쇄는 암의 마우스 모델에서 강력한 상승적 항종양 면역 반응을 유발한다는 것이 밝혀졌다.
- [0602] PD-1 경로 차단은 개선된 치료 효능을 위해 백신 또는 다른 화학식 I' 항체의 화합물과 조합될 수 있다 (Hirano, F. et al, Cancer Res., 65(3): 1089-1096 (2005); Li, B. et al, Clin. Cancer Res., 15: 1507-1509 (2009); 그리고 Curran, M. A. et al, Proc. Natl. Acad. Set, 107(9):4275-4280 (2010)).
- [0603] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 면역 치료제는 모노클로날 항체, 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티를 포함하는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 또는 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/특히 PD-1 및 리간드 PD-L1 둘 다를 표적으로 하는 본업계에서 공지된 작제물들을 포함할 수 있다.
- [0604] PD-1 (또한 Programmed Death 1, CD279, PDCD1로 공지된)는 면역계에서 자극 및 억제 신호 사이의 균형을 조절하고 말초 내성을 유지하는데 중요한 역할을하는 세포 표면 수용체이다 (Ishida, Y 등 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E 등 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku 등 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1은 CD28과 상동성을 갖는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 억제 구성원이다. PD-1의 구조는 하나의 면역글로불린 가변 유사 세포의 도메인 및 면역 수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM) 및 면역 수용체 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유하는 세포질 도메인으로 구성되는 모노머 타입 1 막 통과 단백질이다. PD-1의 발현은 T 세포, B 세포, 자연 살해 (NK) 세포 및 단핵구, 예를 들어 T 세포 수용체 (TCR) 또는 B 세포 수용체 (BCR) 신호 전달을 통한 림프구 활성화시 유도될 수 있다 (Kier, Mary E 등 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1은 B7 패밀리의 세포 표면 발현 구성원인 리간드 CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) 및 PD-L2 (B7-DC, CD273)에 대한 수용체이다 (Freeman, Gordon 등 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y 등 2001 Nat Immunol 2 261). 리간드 결합시, PD-1은 SHP-1 및 SHP-2와 같은 포스파타제를 세포 내 티로신 모티프에 동원하고, 이어서 TCR 또는 BCR 신호 전달에 의해 활성화된 이펙터 분자를 탈인산화시킨다 (Chemnitz, J 등 2004 J Immunol 173 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125) 이런 식으로 PD-1은 TCR 또는 BCR과 동시에 결합될 때만 억제 신호를 T 및 B 세포로 형질 도입시킨다.
- [0605] PD-1은 세포-내재적 및 세포-외인성 기능적 메카니즘 둘 다를 통해 이펙터 T 세포 반응을 하향 조절하는 것으로 입증되었다. PD-1을 통한 억제 신호 전달은 T 세포에서 무반응 상태를 유도하고, 세포가 클론적으로 팽창하거나 최적 수준의 이펙터 사이토카인을 생성할 수 없게 한다. PD-1은 또한 공동-자극으로부터 생존 신호를 억제하는 능력을 통해 T 세포에서 아포토시스를 유도할 수 있으며, 이는 Bcl-XL과 같은 주요 항-아포토시스 분자의 발현을 감소시킨다 (Kier, Mary E 등 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704). 이러한 직접 효과 외에도, 최근의 간행물은 조절 T 세포 (TREG)의 유도 및 유지를 촉진함으로써 PD-1이 이펙터 세포의 억제에 관여하는 것으로 내포하고 있다. 예를 들어, 수지상 세포에서 발현된 PD-L1은 TGF- β 와의 상승 작용으로 작용하여 향상된 억제 기능을 갖는 CD4 + FoxP3 + TREG의 유도를 촉진시키는 것으로 나타났다 (Francisco, Loise M 등 2009 J Exp Med 206 3015-3029).
- [0606] TIM-3 (T-세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유-3, TIM-3, A 형 간염 바이러스 세포 수용체 2, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim으로도 공지됨) -3 및 CD366)은 면역 반응에 관여하는 ~ 33.4-kDa 단일 패

스 타입 I 막 단백질이다 (Sanchez-Fueyo 등, Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, *Nat. Immunol.* 4:1093-1101(2003)).

[0607] TIM-3은 Th1-세포 및 식세포 (예를 들어, 대식세포 및 수지상 세포)에서 선택적으로 발현된다. 인간의 발현을 감소시키기 위한 siRNA 또는 차단 항체의 사용은 CD4 양성 T-세포로부터 인터페론 γ (IFN- γ)의 분비를 증가시켰으며, 이는 인간 T 세포에서 TIM-3의 억제 역할을 암시한다. 자가 면역 질환 환자로부터의 임상 샘플의 분석은 CD4 양성 세포에서 TIM-3의 발현을 나타내지 않았다. 특히, 다발성 경화증 환자의 뇌척수액에서 유래한 T 세포 클론에서는 정상적인 건강한 사람에서 유래한 클론보다 TIM-3의 발현 수준이 낮고 IFN- γ 의 분비가 높다 (Koguchi K 등, *J Exp Med.* 203:1413-8. (2006)).

[0608] TIM-3은 갈락틴 패밀리의 구성원인 리간드 갈락틴-9에 대한 수용체이며, 다양한 세포 유형에서 편재적으로 발현되는 분자이고 β -갈락토시드에 결합하고; 포스포타티딜세린 (PtdSer) (DeKryff 등, T 세포/막 횡단, Ig 및 뮤신-3 대립 유전자 변이체는 포스포타티딜세린을 차등적으로 인식하고 아포토시스 세포의 식균 작용을 매개한다, *J Immunol.* 2010 Feb 15;184(4):1918-30); 고이동도 그룹 단백질 1 (HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 및 고이동도 그룹 1으로도 공지됨) Chiba 등, 중앙 침윤 DC는 수용체 TIM-3 및 알라민 HMG1 사이의 상호 작용을 통해 핵산 매개 선천성 면역 반응을 억제하고, *Nat Immunol.* 2012 Sep;13(9):832-42); 암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1 (CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, 암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1으로도 공지됨) (Huang 등, CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature.* 2015 Jan 15;517(7534):386-90).

[0609] BTLA (B- 및 T-림프구 감쇠자, BTLA1, CD272, 및 관련된 B 및 T 림프구로도 공지됨)는 면역 반응 동안 림프구 억제에 관여하는 ~ 27.3-kDa 단일 패스형 I 막 단백질이다. BTLA는 B 및 T 세포 둘 다에서 구성적으로 발현된다. BTLA는 중앙 괴사 인자 수용체 (TNFR) 패밀리의 구성원인 HVEM (헤르페스 바이러스 진입 매개체)과 상호 작용한다 (Gonzalez 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102: 1116-21). 면역글로불린 슈퍼패밀리의 CD28 패밀리에 속하는 BTLA와 공동자극성 중앙 괴사 인자 (TNF) 수용체 (TNFR)인 HVEM의 상호 작용은 이들 두 패밀리의 수용체 사이의 상호 대화를 정의한다는 점에서 독특하다. BTLA는 막 근위 면역 수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM) 및 막 원위 면역 수용체 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유한다. ITIM 또는 ITSM의 중단으로 인해 BTLA가 SHP1 또는 SHP2를 모집할 수 있는 능력이 없어졌으며, 이는 BTLA가 PD-1과 다른 방식으로 SHP1 및 SHP2를 모집하고 T 세포 활성화를 차단하기 위해 두 티로신 모티프가 필요하다는 것을 시사한다. BTLA 세포질 꼬리는 또한 세포질 도메인 내에 제 3의 보존된 티로신 함유 모티프를 함유하며, Grb-2 모집 부위 (YXN)와 서열이 유사하다. 또한, 이 BTLA N-말단 티로신 모티프를 함유하는 인산화 펩티드는 시험관 내에서 GRB2 및 PI3K의 p85 서브 유닛과 상호 작용할 수 있지만, 이러한 상호 작용의 기능적 효과는 생체 내에서 여전히 탐구되지 않고 있다 (Gavrieli 등, *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2003, 312, 1236-43). BTLA는 리간드 PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; 그리고 B7H4에 대한 수용체이다.

[0610] VISTA (T 세포 활성화 VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISIP1, DD1alpha, VISTA, C10orf54, 염색체 10 오픈 리딩 프레임 54, PD-1H 및 V-세트 면역 조절 수용체의 V-도메인 Ig 억제제로도 공지됨)는 T-세포 억제 반응, BMP4 신호 전달 억제를 통한 배아 줄기 세포 분화 및 MMP14-매개 MMP2 활성화에 관여하는 ~ 33.9-kDa 단일-패스 유형 I 막 단백질이다 (Yoon 등, Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, *Science.* 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA는 리간드 VSIG-3와 상호작용한다 (Wang 등, VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, *Immunology.* 2019 Jan;156(1):74-85)

[0611] LAG-3 (림프구 활성화 유전자 3, LAG3, CD223 및 림프구 활성화 3으로도 공지됨)은 HLA 클래스 II 항원에 또한 결합하는 림프구 활성화에 관여하는 ~ 57.4-kDa 단일-패스형 I 막 단백질이다. LAG-3은 면역글로불린 슈퍼유전자 패밀리의 구성원이며, 활성화된 T 세포 (Huard 등, 1994, *Immunogenetics* 39: 213), NK 세포 (Triebel 등, 1990, *J. Exp. Med.* 171: 1393-1405), 조절 T 세포 (Huang 등, 2004, *Immunity* 21: 503-513; Camisaschi 등, 2010, *J Immunol.* 184: 6545-6551; Gagliani 등, 2013, *Nat Med* 19: 739-746), 및 혈장 세포 수지상 세포 (DC) (Workman 등, 2009, *J Immunol* 182: 1885-1891)에서 발현된다. LAG-3은 염색체 12에 위치한 유전자에 의해 암호화된 막 단백질이며, CD4와 구조적, 유전적으로 관련이 있다. CD4와 유사하게, LAG-3은 세포 표면상의 MHC 클래스 II 분자와 상호 작용할 수 있다 (Baixeras 등, 1992, *J. Exp. Med.* 176:327-337; Huard 등, 1996, *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186). LAG-3의 MHC 클래스 II 에의 직접적인 결합은 CD4 + T 림프구의 하향 조절 항원-의존적 자극에서 역할을 한다고 제안되었고 (Huard 등, 1994, *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221) LAG-3 봉쇄는 또한 중앙 또는 자가-항원 (Gross 등, 2007, *J Clin Invest.* 117: 3383-3392) 및 바이러스 모델 (Blackburn 등, 2009, *Nat. Immunol.* 10:29-37)에서 CD8 + 림프구를 재 활성화시키는 것으로 나타났다. 또한, LAG-3의 세포 내 세포질 영역은 CD3/TCR 활성화 경로의 하향 조절에 관여하는 신호 전달 분자인 LAP (LAG-3-관련 단백질)

와 상호 작용할 수 있다 (Iouzalet 등, 2001, Eur. J. Immunol. 31:2885-2891). 더욱이, CD4 + CD25 + 조절 T 세포 (Treg)는 활성화시 LAG-3을 발현하는 것으로 나타났으며, 이는 Treg 세포의 억제 활성화에 기여한다 (Huang, C. 등, 2004, Immunity 21: 503-513). LAG-3은 또한 T 세포 의존적 및 독립적 메커니즘 둘 다에서 Treg 세포에 의해 T 세포 항상성을 음성으로 조절할 수 있다 (Workman, C. J. 및 Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174: 688-695).

[0612] LAG-3은 MHC 클래스 II 분자와 상호 작용하는 것으로 나타났다 (Huard 등, CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. 1995 Sep;25(9):2718-21).

[0613] 또한, 몇몇 키나제는 체크포인트 억제제인 것으로 알려져 있다. 예를 들어, CHEK-1, CHEK-2, 및 A2aR.

[0614] CHEK-1 (CHK 1 키나제, CHK1 및 체크포인트 키나제 1으로도 공지됨)은 체크포인트-매개 세포 주기 정지 및 DNA 손상 및/또는 복제되지 않은 DNA에 대한 반응에서 DNA 복구의 활성화와 관련된 ~ 54.4-kDa 세린/트레오닌-단백질 키나제이다.

[0615] CHEK-2 (또한 CHK2 키나제, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1, 및 체크포인트 키나제 2로 공지됨)는 체크포인트-매개 세포 사이클 중단, DNA-복구 활성화, 및 이중-가닥 절단-매개 아토포시스와 관련된 ~ 60.9-kDa. 세린/트레오닌-단백질 키나제이다.

[0616] A2aR (또한 아데노신 A2A 수용체, ADORA2A, 아데노신 A2a 수용체, A2aR, ADORA2, 및 RDC8로 공지됨)는 아데노신 및 다른 리간드에 대한 ~44.7-kDa 다중-패스 막 수용체이다.

[0617] 다양한 구체예에서, 면역 치료제는 항체 또는 항원 결합 이의 단편을 포함할 수 있다. 이 정의 내에서, 면역 체크포인트 억제제는 이중특이적 항체 및 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/분업계에서 공지된 작제물을 포함한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체를 포함하는 면역 치료제는 2가이고 면역 체크포인트 분자의 동일 에피토프, 동일 면역 체크포인트 분자의 두 개의 상이한 에피토프 또는 두 개의 상이한 면역 체크포인트의 상이한 에피토프와 결합하는 이중특이적 항체를 포함할 수 있다.

[0618] 본업계에서 통상의 지식을 가진 자는 CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, 다양한 B-7 리간드, B7H3, B7H4, CHK 1 및 CHK2 키나제, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2이고 여기서 기술된 조합에서의 사용을 위한 다른 것 중 하나 이상을 표적화하기 위해 본업계에서 공지된 몇몇 이중특이적 항체 포맷을 실행할 수 있다.

[0619] 다양한 구체예에서, 면역 치료제는 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/작제물을 포함할 수 있다.

[0620] 본개시물의 구체예에서, 화학식 I'의 화합물과 조합하고, 체크포인트 억제제는 1차 종양 또는 암의 다른 부위로의 전이, 또는 1차 종양 또는 암으로부터 원위인 다른 부위에서의 전이성 종양 또는 암의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제시키고 이에 의해 또는 감소 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 억제하기 위해 사용된다.

[0621] 개시물의 추가 구체예에서, 화학식 I'의 화합물 및 향상된 치료적 장점 및 더욱 관리가능한 독성을 갖는 강력한 및 지속성 면역 반응을 유도하는 가능성을 갖는 체크포인트 억제제의 봉쇄를 포함하는, 암을 치료하기 위한 병용 요법이 제공된다.

[0622] 개시물의 추가 구체예에서, 화학식 I'의 화합물 및 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 암을 치료하기 위한 병용 요법이 제공된다. 본개시물의 구체예에서 화학식 I'의 화합물과 상승적으로 작용하는 체크포인트 억제제의 사용에 의해 암을 치료 및/또는 전이 확립을 예방하기 위한 방법이 제공된다.

[0623] 추가 구체예에서, 본개시물의 방법은, 다음 중 하나 이상을 포함한다: 1) 잠재적으로 또는 전이를 일으키는 종양 또는 암 세포의 성장, 증식, 이동성 또는 침습성을 감소 또는 억제, 2) 1 차 종양 또는 암으로부터 1 차 종양 또는 암과 구별되는 하나 이상의 다른 부위, 위치 또는 영역으로 발생하는 전이의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제; 3) 전이가 형성되거나 확립된 후 원발성 종양 또는 암과 구별되는 하나 이상의 다른 부위, 위치 또는 영역에서 전이의 성장 또는 증식의 감소 또는 억제, 4) 부가적 전이의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제, 5) 연장된 전체 생존, 6) 연장된 무 진행 생존, 또는 7) 질병 안정화.

[0624] 본 개시 내용의 구체예에서, 면역 치료제의 투여는 화학식 I'의 화합물과의 병용 요법으로, 주어진 대상체의 병태, 예를 들어 하나 이상의 부작용을 경감 또는 완화시키는 것과 같이 세포 증식성 또는 세포 과증식성 장애,

신생물증, 종양 또는 암 또는 전이의 존재와 관련된 (물리적) 증상 또는 결과의 검출 가능하거나 측정 가능한 개선, 즉 치료적 이점 또는 유익한 효과를 제공한다.

- [0625] 치료적 이점 또는 유익한 효과는 병태 또는 병리의 임의의 객관적 또는 주관적, 일시적, 일시적 또는 장기적 개선, 또는, 세포 증식 또는 세포 과증식성 장애, 예컨대 신생물증, 종양 또는 암, 또는 전이와 관련된 또는 이에 의해 야기된 부작용의 온셋, 중증도, 지속 기간 또는 빈도의 감소이다. 이는 생존율을 향상시킬 수 있다. 본 개시 내용에 따른 치료 방법의 만족스러운 임상 종점은, 예를 들어, 하나 이상의 관련 병리, 유해 증상 또는 합병증의 심각성, 지속 기간 또는 빈도가 점진적으로 또는 부분적으로 감소하거나, 하나 이상의 생리적, 생화학적 또는 세포 발현 또는 세포 증식 또는 신생물증, 종양 또는 암과 같은 세포 과증식성 장애 또는 전이의 특성 중 하나 이상의 억제 또는 역전이 있을 때 달성된다. 따라서 치료적 장점 또는 개선은, 비제한적으로 표적 증식 세포 (예를 들어, 신생물증, 종양 또는 암, 또는 전이)의 파괴 또는 세포 증식 또는 세포 과증식성 장애 가령 신생물증, 종양 또는 암, 또는 전이와 관련된 또는 이에 의해 야기된 하나 이상의, 대부분 또는 모든 병리학, 부작용 또는 합병증의 절제될 수 있다. 그러나, 치료적 장점 또는 개선은 모든 표적 증식 세포 (예를 들어, 신생물증, 종양 또는 암, 또는 전이)의 치료 또는 완전 파괴 또는 세포 증식 또는 세포 과증식성 장애 가령 신생물증, 종양 또는 암, 또는 전이와 관련된 또는 이에 의해 야기된 하나 이상의, 대부분 또는 모든 병리학, 부작용 또는 합병증의 절제될 필요는 없다. 예를 들어, 종양 또는 암 세포 덩어리의 부분적 파괴, 또는 종양 또는 암의 진행 또는 악화를 억제함에 의한 종양 또는 암 덩어리, 크기 또는 세포 수의 안정화는, 종양, 암 덩어리, 크기 또는 세포의 일부 또는 대부분이 남아 있더라도, 사망률을 감소시키고 단지 몇일, 주 또는 개월이라도 수명을 연장시킬 수 있다.
- [0626] 치료적 이점의 특정한 비제한적 예는 신생물증, 종양 또는 암의 감소, 또는 전이 부피 (크기 또는 세포 질량) 또는 세포 수의 감소, 신생물증, 종양 또는 암 부피의 증가를 억제 또는 예방하는 것 (예를 들어, 안정화), 신생물증, 종양 또는 암 진행의 둔화 또는 억제, 또는 신생물증, 종양 또는 암 증식, 성장 또는 전이의 악화 또는 전이, 또는 억제를 포함한다.
- [0627] 본 개시 내용의 한 구체예에서, 화학식 I'의 화합물과의 병용 요법으로 면역 치료제의 투여는 다음 중 하나를 포함하는, (시점 반응 평가로부터 유도된 바와 같이) irRC에 따라 검출 가능하거나 측정 가능한 개선 또는 전체 반응을 제공한다: (i) irCR-측정 가능 여부에 관계없이 모든 병변의 완전한 소실 및 새로운 병변이 없음 (최초 문서화 후 4 주 이상의 반복적, 연속적 평가에 의한 확인, 4 주 이상 연속 평가) (ii) irPR-기준선에 비해 종양 부담.gtoreq. 50 % 감소 (최초 문서화 후 4 주 이상 연속 평가로 확인).
- [0628] 임의로, 여기서 기술된 임의의 방법은 즉시 효과가 없을 수 있다. 예를 들어, 치료 후에는 신생물증, 종양 또는 암 세포 수 또는 질량이 증가할 수 있지만, 시간이 지남에 따라 주어진 대상체에서 종양 세포 질량, 크기 또는 세포 수 감소가 이후에 발생할 수 있다.
- [0629] 억제, 감소, 감소, 지연 또는 예방될 수 있는 신생물증, 종양, 암 및 전이와 관련된 추가적인 유해 증상 및 합병증은 예를 들어 오심, 식욕 부진, 무기력, 통증 및 불편함을 포함한다. 따라서, 세포 과증식성 장애와 관련되거나 그로 인한 부작용 또는 합병증의 중증도, 기간 또는 빈도의 부분적 또는 완전한 감소, 감소, 에너지 증가, 식욕, 심리적 안녕과 같은 피험자의 삶의 질 및/또는 복지의 개선은 치료 혜택의 모든 특정한 비-제한적 예이다.
- [0630] 따라서 치료적 이점 또는 개선은 또한 치료된 대상의 삶의 질에서의 주관적인 개선을 포함할 수 있다. 추가의 구체예에서, 방법은 대상의 수명 (생존)을 연장 또는 연장시킨다. 다른 실시예에서, 방법은 대상의 삶의 질을 향상시킨다.
- [0631] 하나의 구체예에서, 화학식 I'의 화합물과의 병용 요법으로 면역 치료제의 투여는 다음 중 하나 이상으로부터 선택된 질병 상태 및 진행의 하나 이상의 마커에서 임상 관련된 개선을 조래한다: (i): 전체 생존, (ii): 무-진행 생존, (iii): 전체 반응 속도, (iv) 전이성 질환 감소, (v): 탄수화물 항원 19.9 (CA19.9)와 같은 종양 항원의 순환 수준 및 암배아 항원 (CEA) 또는 종양에 따른 기타, (vii) 영양 상태 (체중, 식욕, 혈청 알부민), (viii): 통증 조절 또는 진통제 사용, (ix): CRP/알부민 비율.
- [0632] 면역 치료제와 조합된 화학식 I'의 화합물을 사용한 치료는 선천성 면역 및 타입-1 면역의 발달뿐만 아니라 적절한 면역 기능을 보다 효율적으로 회복시키는 면역 조절을 포함하여 더욱 복잡한 면역을 야기한다.
- [0633] 다양한 예시적인 방법에서, 관심 체크포인트 분자 (예를 들어, PD-1)에 대한 체크포인트 억제제 항체 (모노클로날 또는 폴리클로날, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/작제물)가 서열화될

수 있고 폴리뉴클레오티드 서열은 이후 발현 또는 전파에 대한 벡터로 클로닝될 수 있다. 관심 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 서열은 호스트 세포에서 벡터로 유지될 수 있고, 이후 호스트 세포는 이후 사용을 위해 확장 및 동결될 수 있다. 세포 배양에서 재조합 모노클로날 항체의 생산은 당업계에 공지된 수단에 의해 B 세포로부터의 항체 유전자의 클로닝을 통해 수행될 수 있다. 예를 들어 Tiller 등, 2008, J. Immunol. Methods 329, 112; 미국 특허 번호 7,314,622 참조.

[0634] 일부 구체예에서, 재조합 항체의 제조 방법은 본 개시 내용의 항체를 코딩하는 단리된 핵산 (들)을 함유하는 호스트 세포를 배양하는 단계를 포함할 수 있다. 본 개시 내용의 항체를 코딩하는 단리된 핵산 (들)을 함유하는 호스트 세포를 배양하는 방법은 항체의 성질에 따라 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 항체가 전장 전통적인 항체인 경우, 예를 들어 항체가 생성되고 단리될 수 있는 조건하에 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역이 존재한다.

[0635] 일반적으로, 본 개시 내용의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산이 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 각각의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 및 불변 영역 둘 다를 암호화하지만, 다른 조합도 또한 본 발명에 의해 고려된다. 본 발명은 또한 개시된 폴리뉴클레오티드 및 이들 폴리뉴클레오티드에 상보적인 핵산 서열로부터 유래된 올리고 뉴클레오티드 단편을 고려한다..

[0636] 폴리뉴클레오티드는 RNA, DNA, cDNA, 게놈 DNA, 핵산 유사체 및 합성 DNA의 형태일 수 있다. DNA는 이중 가닥 또는 단일 가닥일 수 있고, 단일 가닥인 경우 코딩 (센스) 가닥 또는 비 코딩 (안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리펩티드를 코딩하는 코딩 서열은 코딩 서열과 동일하거나 상이한 코딩 서열일 수 있으며, 이 서열은 유전자 코드의 중복성 또는 퇴화의 결과로서 동일한 폴리펩티드를 인코딩한다.

[0637] 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 항체를 코딩하는 핵산 (들)은 염색체 외이거나 도입되는 호스트 세포의 게놈에 삽입되도록 디자인될 수 있는 발현 벡터에 도입된다. 발현 벡터는 임의의 수의 적절한 조절 서열 (전사 및 번역 제어 서열, 프로모터, 리보솜 결합 부위, 인핸서, 복제 기점 등 등) 또는 다른 성분 (선택 유전자 등)을 함유할 수 있다.)를 포함하며, 이들 모두는 당업계에 공지된 바와 같이 작동 가능하게 연결되어 있다. 일부 경우에, 2 개의 핵산이 사용되며 각각 상이한 발현 벡터 (예를 들어, 제 1 발현 벡터의 중쇄, 제 2 발현 벡터의 경쇄)에 넣어지거나, 또는 동일한 발현 벡터에 넣어질 수 있다. 조절 서열의 선택을 포함하는 발현 벡터 (들)의 디자인은 호스트 세포의 선택, 원하는 단백질의 발현 수준, 등과 같은 인자에 의존할 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

[0638] 일반적으로, 핵산 및/또는 발현은 선택된 호스트 세포에 적합한 임의의 방법 (예를 들어, 형질 전환, 형질 감염, 전기 천공, 감염)을 사용하여 재조합 호스트 세포를 생성하기 위해 적합한 호스트 세포 내로 도입될 수 있어서, 핵산 분자 (들)는 하나 이상의 발현 제어 요소 (예를 들어, 벡터, 세포에서 프로세스에 의해 생성된 작제물에서 호스트 세포 게놈으로 삽입됨)에 작동 가능하게 연결된다. 생성된 재조합 호스트 세포는 발현에 적합한 조건 하에서 (예를 들어, 유도제가 존재하는 경우, 적합한 비인간 동물에서, 적절한 염, 성장 인자, 항생제, 영양 보충제 등이 보충된 배양 배지에서) 유지될 수 있고 이에 의해 암호화된 폴리펩티드 (들)가 생성된다. 어떤 경우에는 중쇄가 한 세포에서 생성되고 경쇄가 다른 세포에서 생성된다.

[0639] 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, HEK 293 세포, NSO 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (예를 들어, Hep G2); 그리고 다른 많은 세포주를 포함하나 이에 제한되지는 않는 발현을 위한 호스트로서 이용 가능한 포유 동물 세포주는 당업계에 공지되어 있으며, American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA USA로부터 이용 가능한 많은 불멸화 세포주를 포함한다. 박테리아, 효모, 곤충 및 식물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비 포유류 세포가 또한 재조합 항체를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 소 또는 닭과 같은 트랜스제닉 동물에서 생산될 수 있다.

[0640] 항체 분자 생물학, 발현, 정제 및 스크리닝을 위한 예시적이고 예시적인 재조합 방법은 예를 들어, Kontermann & Dubel에 의한 Antibody Engineering, Springer, Heidelberg, 2001 and 2010 Hayhurst & Georgiou, 2001, Curr. Opin. Chem. Biol. 5:683-689; Maynard & Georgiou, 2000, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2:339-76; and Morrison, S. (1985) Science 229:1202에 개시되어 있으며, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0641] 다양한 구체예에서, 선택된 가변 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 항체를 인간화하거나 항체의 친화성 또는 다른 특성을 개선하기 위한 유전자 조작에 사용될 수 있다. 항체는 또한 예를 들어 개, 고양이, 영장류, 말 및 소에서 사용하기 위해 맞춤화될 수 있다.

[0642] 일부 구체예에서, 특정 인간 면역글로불린 단백질을 발현하도록 조작된 시판 마우스를 사용하여 완전 인간 항체

를 수득할 수 있다. 보다 바람직한 (예를 들어, 완전한 인간 항체) 또는 보다 강력한 면역 반응을 생성하도록 설계된 트랜스제닉 동물이 또한 인간화된 또는 인간 항체의 생성에 사용될 수 있다. 이러한 기술의 예는 Abgenix, Inc. (Fremont, Calif.)의 XenomouseTM 및 Medarex, Inc. (Princeton, N.J.)의 HuMAb-Mouse[®] 및 TC MouseTM이다.

[0643] 본 개시 내용의 면역 체크포인트 조절제 항체는 먼저 호스트 동물로부터 항체 및 항체 생산 세포를 단리하고, 유전자 서열을 수득하고, 유전자 서열을 사용하여 호스트 세포 (예를 들어, CHO 세포)에서 재조합적으로 항체를 발현시킴으로써 재조합적으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 방법은 식물 (예를 들어, 담배) 또는 효모 세포 (예를 들어, 피키아 파스토리스 (*Pichia pastoris*) 또는 사카로미세스 세레비시아 (*Saccharomyces cerevisiae*))에서 항체 서열을 발현시키는 것이다. 식물 또는 효모에서 재조합적으로 항체를 발현시키는 방법이 개시되어 있다. 예를 들어, Peeters, 등 Vaccine 19:2756, 2001; Lonberg, N. 및 D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995; 그리고 Horwitz, A. H. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8678-8682; 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함됨, 참조. 항체 유도체, 예를 들어 도메인, 단일 사슬 등을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0644] 체크포인트 분자에 특이적인 항체를 단리하기 위해 형광 활성화 세포 분류 (FACS)와 같은 면역 분석법 및 유세포 분석 분류법이 또한 이용될 수 있다.

[0645] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본 개시물의 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함한다. 관심 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 코딩하는 서열은 호스트 세포에서 벡터로 유지될 수 있고, 이후 호스트 세포는 이후 사용을 위해 확장 및 동결될 수 있다. 벡터 (발현 벡터 포함) 및 호스트 세포는 본원에 추가로 기재되어 있다.

[0646] 본 개시 내용은 친화성 성숙 체크포인트 조절제 항체를 포함한다. 예를 들어, 친화성 성숙 항체는 당업계에 공지된 절차에 의해 생성될 수 있다 (Marks 등, 1992, Bio/Technology, 10:779-783; Barbas 등, 1994, Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813. 항체의 CDR의 특성을 규명하고 및/또는 "라이브러리 스캐닝 돌연변이 유발"이라 불리는 항체와 같은 폴리펩티드의 결합 친화도를 변경 (예: 개선)시키는 한 가지 방법. 친화성 성숙 항체 및 항원-결합 단편을 제공하는 예시적인 방법은 항체를 성숙시키고 항원-결합 단편은 CDR에서 하나 이상의 아미노산 위치를 당업계에 인정된 방법을 사용하여 두 개 이상 (가령 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20)의 아미노 산으로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 각각 2 개 이상의 구성원의 복잡성을 갖는 클론 라이브러리가 생성된다 (2 개 이상의 아미노산이 모든 위치에서 치환되는 경우). 일반적으로, 라이브러리는 또한 천연 (치환되지 않은) 아미노산을 포함하는 클론을 포함한다. 소수의 클론, 예를 들어, 약 20-80 클론 (라이브러리), 각각의 라이브러리로부터 표적 폴리펩티드 (또는 다른 결합 표적)에 대한 결합 친화력에 대해 스크리닝되고, 결합이 증가하거나, 동일하거나, 감소되거나 또는 없는 후보가 확인된다. 결합 친화도를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 결합 친화도는 약 2 배 이상의 결합 친화도 차이, Kinexa[®] 바이오 센서, 섬광 근접 분석, ELISA, ORIGEN[®] 면역 분석, 형광 소멸, 형광 전이 및/또는 효모 디스플레이를 검출하는 Biacore[™] 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하여 측정할 수 있다. 결합 친화도는 또한 적합한 생물 분석을 사용하여 스크리닝될 수 있다. Biacore[™]는 출발 항체가 이미 비교적 높은 친화력, 예를 들어 약 10 nM 이하의 KD와 결합할 때 특히 유용하다. 이어서, 클론 라이브러리는 파지 디스플레이, 효모 디스플레이 및 리보솜 디스플레이를 포함하여 선택을 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 선택 작제물에 재조합적으로 도입될 수 있다.

[0647] 항체는 또한 예를 들어 항체의 결합 특성을 변경시키기 위해, 예를 들어 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 도메인에서 변형될 수 있다. 가변 영역에서의 변화는 결합 친화도 및/또는 특이성을 변화시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 1 내지 5 개 이하의 보존적 아미노산 치환이 CDR 도메인 내에서 이루어진다. 다른 구체예에서, 1 내지 3 개 이하의 보존적 아미노산 치환이 CDR 도메인 내에서 이루어진다. 예를 들어, 체크포인트 분자에 대한 항체의 KD를 증가 또는 감소시키기 위해, kon을 증가 또는 감소시키거나 또는 항체의 결합 특이성을 변경시키기 위해 하나 이상의 CDR 영역에서 돌연변이가 이루어질 수 있다. 부위 지향적 돌연변이 유발의 기술은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Sambrook 등 및 Ausubel 등 참조.

[0648] 본 개시 내용에 따른 화학식 I'의 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 유효량의 화학식 I'의 화합물, 면역 치료제 및/또는 둘 다를 전형적으로 약학적으로 허용되는 담체에 분산시킬 것이다. "약학적으로 또는 약리학적으로 허용 가능한"이란 어구는 동물, 예를 들어 인간과 같은 동물에게 투여될 때 이상, 알레르기성 또는 다른 무의식적 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 의미한다. 화학식 I'의 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 제

조는 18th Ed. Mack Printing Company, 1990에 예시된 바와 같이 본 발명의 관점에 비추어, 당업자에게 공지되어 있고, 또한 동물 (예: 인간) 투여의 경우, 제제는 무균성, 발열성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 충족해야 한다는 것이 이해될 것이다. 본원에 기재된 면역 치료제와 혼합된 화학식 I'의 화합물을 함유하는 조합 조성물에 대한 약리학적으로 허용되는 담체의 구체적인 예는 붕산염 완충제 또는 멸균 식염수 용액 (0.9 % NaCl)이다.

[0649] 면역 치료제, 예를 들어 본 개시 내용에 따라 사용되는 면역 체크포인트 조절제 항체의 제형은 원하는 순도를 갖는 항체를 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]에 기술 및 예시된 임의적인, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정 화제와 충분히 혼합함으로써 동결 건조된 제제 또는 수용액 및/또는 현탁액의 형태로 저장을 위해 제조될 수 있다. 허용되는 담체, 부형제, 완충제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및/또는 비 수성 부형제, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은) 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제, 인산염, 시트레이트와 같은 완충액 및 기타 유기산의 사용에 의해 유지될 수 있다. 산화 방지제는 예를 들어 (1) 수용성 산화 방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 바이설파이트, 소듐 메타비설파이트, 소듐 설파이트 등; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 그리고 (3) 시트르산, 에틸렌 디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제; 보존제 (예: 옥타데실디메틸 벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥사놀; 3-펜탄올; 그리고 m-크레졸); 저분자량 (약 10 잔기 미만)을 포함할 수 있다. 다른 예시적인 약학적으로 허용되는 부형제는 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함한 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 착물 (예: Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면 활성제, 예컨대 TWEENTM, PLURONICSTM 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함할 수 있다.

[0650] 하나의 예시적 구체예에서, 약학적 조성물은 필요시 생리적 조건을 근사하기 위해 약학적으로 허용가능한 보조 물질 가령 pH 조정 및 완충제 및 독성 조정 물질, 예를 들어, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드 및 소듐 락테이트를 임의로 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 공지된 동결 건조 및 재구성 기술에 따라 사용하기 전에 적합한 부형제로 저장 및 재구성을 위해 제형화되고 동결 건조될 수 있다. 하나 이상의 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 하나의 예시적인 약학적 조성물에서, 조성물은 정맥 내 또는 피하 투여를 위한 하나 이상의 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 무균, 보존제없는 용액으로서 제형화된다. 상기 제형은 예를 들어 약 1 mL의 사전 충전된 유리 주사기를 포함하는 일회용, 미리 충전된 펜, 일회용으로 또는 일회용 기관용 바이알로서 공급될 수 있다. 바람직하게는, 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 함유하는 약학적 조성물은 약 6.9-5.0의 pH, 바람직하게는 pH 6.5-5.0, 더욱더 바람직하게는 약 6.0 내지 약 5.0 pH 범위의 투명하고 무색이다. 다양한 구체예에서, 약학적 조성물을 포함하는 제제는 재구성되고 대상체에 투여될 때 용액 1 mL 당 약 500 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 300 mg 내지 약 30 mg 또는 약 200 mg 내지 약 50 mg 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 함유할 수 있다. 예시적인 주사 또는 주입 부형제는 만니톨, 시트르산 이수화물, 이염기성 인산 나트륨 이수화물, 일염기성 인산 나트륨 이수화물, 폴리소르베이트 80, 염화나트륨, 시트르산 나트륨 및 비경구 투여, 예를 들어 정맥 내, 근육 내, 복강 내 또는 피하 투여를 위한 물을 포함할 수 있다.

[0651] 다른 예시적인 구체예에서, 하나 이상의 면역 치료제 또는 그의 항원 결합 단편은 소듐 아세테이트, 폴리소르베이트 80, 및 소듐 클로라이드와 함께 약 5 내지 6 범위 pH에서 1-75 mg/mL, 또는 더욱 바람직하게는, 약 5-60 mg/mL, 또는 역시 더욱 바람직하게는, 약 10-50 mg/mL, 또는 심지어 더욱 바람직하게는, 약 10-40 mg/mL의 항체를 함유하는 멸균 수성 용액으로서 정맥 내 또는 피하 투여용으로 제형화된다. 바람직하게는, 정맥내 또는 피하 제제는 20 mM 소듐 아세테이트, 0.2 mg/mL 폴리소르베이트 80, 및 140 mM 소듐 클로라이드로 pH 5.5에서 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg/mL의 면역 치료제, 예를 들어, 면역 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 함유하는 멸균 수성 용액이다. 또한, 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합

단편을 포함하는 용액은 많은 다른 화합물 중에서도 히스티딘, 만니톨, 수 크로스, 트레할로스, 글리신, 폴리(에틸렌) 글리콜, EDTA, 메티오닌 및 이들의 임의의 조합, 및 관련 기술 분야에 공지된 많은 다른 화합물을 포함할 수 있다.

- [0652] 하나의 구체예에서, 본개시물의 약학적 조성물은 다음 성분을 포함한다: 화학식 I'의 화합물과 함께 또는 없이 pH 5.8에서 5-500 mg의 본개시물의 면역 치료제 또는 그의 항원-결합 단편, 10 mM 히스티딘, 5% 수크로스, 및 0.01% 폴리소르베이트 80. 이 조성물은 동결건조 분말로서 제공될 수 있다. 분말이 완전 부피에서 재구성될 때, 조성물은 동일 제제를 가진다. 대안적으로, 분말은 절반 부피에서 재구성될 수 있고, 이 경우 본조성물은 pH 5.8에서 10-500 mg의 본개시물의 면역 치료제 또는 그의 항원-결합 단편, 20 mM 히스티딘, 10% 수크로스, 및 0.02% 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0653] 하나의 구체예에서, 투여량의 일부는 정맥내 볼루스로 투여하고 나머지는 면역 치료제 제제의 주입으로 투여한다. 예를 들어, 약 0.001 내지 약 200 mg/kg, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 정맥내 주사의 면역 치료제, 또는 이의 항원-결합 단편은, 볼루스로서 주어질 수 있고, 항체 투여량의 나머지는 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 면역 치료제, 또는 이의 항원-결합 단편의 예비결정 투여량은, 예를 들어, 2 시간 내지 5 시간의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0654] 추가 구체예에서, 투여량의 일부는 피하 주사로 및/또는 볼루스의 형태로 주입으로 투여되고 나머지는 면역 치료제 제제의 주입으로 투여된다. 일부 예시적 투여량에서, 면역 치료제 제제는 면역 치료제, 또는 이의 항원-결합 단편의 약 0.001 내지 약 200 mg/kg, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 정맥내 주사 투여량 범위로 피하로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서 투여량은 주어진 볼루스로서 주어질 수 있고, 면역 치료제 투여량의 나머지는 피하 또는 정맥내 주사로 투여될 수 있다. 면역 치료제, 또는 이의 항원-결합 단편의 예비결정 투여량은, 예를 들어, 2 시간 내지 5 시간의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0655] 본원의 제제는 또한 치료되는 특정 적응증에 필요한 하나 이상의 활성 화합물, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 다른 특이성을 갖는 하나 이상의 면역 치료제를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 조성물은 항염증제, 화학 요법제, 세포독성제, 사이토카인, 성장 억제제 및/또는 소분자 길항제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적합하게 존재한다.
- [0656] 생체 내 투여에 사용되는 제제는 무균이거나 또는 거의 그렇게 되어야 한다. 이것은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.
- [0657] 다양한 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물의 예시적인 제제는 약학적 제제 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 회합시킨 다음, 바람직하다면, 원하는 단일-또는 다중-투여 단위로 제품을 포장하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0658] 일부 구체예에서, 화학식 I'의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 소포로 전달될 수 있고, 면역 치료제는 동일한 리포솜 제제로, 또는 화학식 I'의 화합물을 함유하는 리포솜 제제와 상용성인 별도의 제제로 전달될 수 있고, 일부 예시적인 예에서, 원하는 종양 표면 항원, 수용체, 성장 인자, 당 단백질, 당지질 또는 신생 항원을 표적으로 하는 하나 이상의 리포솜 표면 부분, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 항체 및 이의 항체 단편을 함유하는 리포솜 이는 특정 세포 또는 기관으로 선택적으로 수송되어 표적 약물 전달을 향상시킨다.
- [0659] 또다른 구체예에서, 화학식 I'의 화합물 소포, 특히 리포솜 내에서 전달될 수 있다(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat 등, in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 동일 문헌, pp. 317-327 참조; 일반적으로 동일 문헌 참조).
- [0660] 역시 또다른 구체예에서, 화학식 I'의 화합물, 또는 조합을 함유하는 조성물, 또는 면역 치료제를 함유하는 조성물은, 제어된 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다 (Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald 등, Surgery 88:507 (1980); Saudek 등, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) 참조). 또다른 구체예에서, 화학식 I'의 화합물의 제어된 방출은 지연, 중간, 주기, 또는 교대 방출을 제공하는 중합체 물질을 포함할 수 있다 (MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY,

DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); see also Levy 등, Science 228:190 (1985); During 등, Ann. Neurol. 25:351(1989); Howard 등, J. Neurosurg. 71:105 (1989) 참조). Langer (Science 249:1527-1533 (1990))의 리뷰에서 논의된 다른 제어된-방출 시스템이 사용될 수 있다.

[0661] 선택된 매질 중 활성 성분 (들)의 최적 농도는 당업자에게 널리 공지된 절차에 따라 실험적으로 결정될 수 있으며, 원하는 최종 약학적 제제 및 사용되는 용도에 따라 달라질 것이다.

[0662] 본 발명은 또한 본 발명의 약학적 조성물의 성분 중 하나 이상으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공하며, 이는 적어도 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I'의 화합물 및 하나 이상의 체크포인트 억제제 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함할 것이다. 다른 구체예에서, 키트는 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 희석제를 제공하는 하나 이상의 추가 용기를 함유할 수 있다. 한 구체예에서, 키트는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있으며, 용기는 화학식 I'의 화합물, 체크포인트 억제제 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 키트는 또한 체크포인트 분자-매개 질환 또는 장애의 치료를 위해, 최종 약학적 조성물을 제조하고 이를 필요로 하는 대상에게 투여하기 위한 일련의 지침을 포함할 수 있다.

[0663] 본 개시의 일부 구체예에서, 면역 치료제는 면역 세포 집단이고, 이는 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 화학식 I'의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역 치료제는 관심 항원에 결합하는 수용체를 포함하는 (예를 들어, 발현시키는) 백혈구 (핵성 백혈구)와 같은 면역 세포 집단이다. 본 개시 내용의 백혈구는 예를 들어 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 또는 단핵구일 수 있다. 일부 구체예에서, 백혈구는 림프구이다. 림프구의 예는 T 세포, B 세포, 자연 살해 (NK) 세포 또는 NKT 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, T-세포는 CD4 + Th (T 헬퍼) 세포, CD8 + 세포 독성 T 세포, $\gamma \delta$ T 세포 또는 조절 (억제제) T 세포이다. 일부 구체예에서, 면역 세포는 수지상 세포이다.

[0664] 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 면역 세포는 항원-결합 수용체를 발현하도록 유전자 조작된다. 조작된 (외인성) 핵산을 함유하는 세포는 "조작"것으로 간주된다. 본 개시 내용의 조작된 핵산은 임의의 공지된 (예를 들어, 통상적인) 방법에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 조작된 핵산은 전기천공법 (예를 들어, Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology.TM. 2000; 130: 117-134 참조), 화학 물질 (예: 인산 칼슘 또는 지질), 형질 감염 (예를 들어, Lewis W. H., 등, Somatic Cell Genet. 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., 등, Mol Cell Biol. 1987 August; 7(8): 2745-2752 참조), 재조합 플라스미드를 함유하는 박테리아 원형질체와의 융합 (예를 들어, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 April; 77 (4): 2163-7 참조), 정제된 DNA를 세포 핵에 직접 미세 주사 (예를 들어, Capecchi MR Cell. 1980 November; 22 (2 Pt 2): 479-88 참조), 또는 레트로바이러스 형질 도입에 의해 세포로 도입될 수 있다.

[0665] 본 개시 내용의 일부 양상은 암을 갖는 대상체로부터 면역 세포 (예를 들어, T-세포)를 분리하고, 면역 세포를 유전자 조작하고 (예를 들어, 키메라 항원 수용체 등의 항원-결합 수용체를 발현시키는), 생체 외에서 세포를 확장한 다음, 면역 세포를 대상체에게 재 도입하는 것을 수반하는 "입양 세포" 접근법을 제공한다. 이 방법은 통상적인 유전자 전달 및 백신 접종 방법에 의해 달성될 수 있는 것에 비해 대상에서 더 많은 수의 조작된 면역 세포를 생성한다. 일부 구체예에서, 면역 세포는 대상체로부터 분리되고, 유전자 변형없이 생체 외에서 확장된 후, 대상체에게 재 도입된다.

[0666] 본 개시 내용의 면역 세포는 본원에 제공된 바와 같이 외인적으로 전달된 핵산에 의해 코딩된 항원과 같은 항원에 결합하는 수용체를 포함한다. 일부 구체예에서, 백혈구는 항원에 결합하는 수용체를 발현하도록 변형 (예를 들어, 유전자 변형)된다. 수용체는 일부 구체예에서 자연 발생 항원 수용체 (일반적으로 면역 세포에서 발현됨), 재조합 항원 수용체 (면역 세포에서 정상적으로 발현되지 않음) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)일 수 있다. 본 발명에 포함되는 자연 발생 및 재조합 항원 수용체는 T 세포 수용체, B 세포 수용체, NK 세포 수용체, NKT 세포 수용체 및 수지상 세포 수용체를 포함한다. "키메라 항원 수용체"는 종양 세포에 의해 발현된 항원을 인식하고 이에 결합하도록 조작된 인공 면역 세포 수용체를 지칭한다. 일반적으로, CAR은 T 세포를 위해 설계되고 T-세포 수용체 (TcR) 복합체의 신호 전달 도메인 및 항원-인식 도메인 (예를 들어, 항체의 단일쇄 단편 (scFv))(Enblad 등, Human 유전자 Therapy. 2015; 26(8):498-505)의 키메라 (Enblad)이고, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0667] 일부 구체예에서, 항원 결합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다. CAR을 발현한 T 세포는 "CAR T 세포"로 지칭된다. CAR T 세포 수용체는 일부 구체예에서, T-세포 수용체 (TcR) 복합체의 신호 전달 도메인 및 항원-인식 도메인 (예를 들어, 항체의 단일쇄 단편 (scFv))을 포함한다 (Enblad 등, Human Gene Therapy. 2015; 26

(8): 498-505) 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0668] 4 개의 세대의 CAR이 있으며, 이들 각각은 상이한 성분을 함유한다. 1 세대 CAR은 힌지 및 막 횡단 도메인을 통해 항체 유래 scFv를 T-세포 수용체의 CD3 제타 (제타 또는 z) 세포 내 신호 전달 도메인에 결합시킨다. 2 세대 CAR은 공동자극 신호를 공급하기 위해 추가 도메인, 예를 들어 CD28, 4-1BB (41BB) 또는 ICOS를 함유한다. 3 세대 CAR은 TcR CD3-제타 쇄와 융합된 2 개의 공동자극 도메인을 함유한다. 3 세대 공동자극 도메인은 예를 들어 CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS 또는 OX40의 조합을 포함할 수 있다. CAR은 일부 구체예에서, 단일 사슬 가변 단편 (scFv)으로부터 일반적으로 유래된 엑토도메인 (예를 들어, CD3), 힌지, 막 통과 도메인, 및 CD3Z 및/또는 공동-자극 분자로부터 유래된 1 개 (1 세대), 2 개 (2 세대) 또는 3 개의 (제 3 세대) 신호 전달 도메인을 갖는 엔도도메인을 함유한다 (Maude 등, Blood. 2015; 125 (26): 4017-4023; Kakarla and Gottschalk, Cancer J. 2014; 20 (2): 151-155) 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0669] 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체 (CAR)는 4 세대 CAR로도 알려진 범용 사이토카인 사멸 (TRUCK)에 대해 재지향된 T-세포이다. TRUCK는 표적화된 조직, 예를 들어 표적화된 종양 조직에 축적되는 트랜스제닉 사이토카인을 생성 및 방출하기 위한 비히클로서 사용되는 CAR-재지향된 T-세포이다. 트랜스제닉 사이토카인은 표적의 CAR 결합시 방출된다. TRUCK 세포는 표적에 다양한 치료적 사이토카인을 침착시킬 수 있다. 이것은 표적 부위에서 치료 농도를 초래하고 전신 독성을 피할 수 있다.

[0670] CAR은 전형적으로 그의 기능적 특성이 상이하다. 결합될 때, T-세포 수용체의 CD3 제타 신호 전달 도메인은 T-세포를 활성화시키고 증식을 유도할 것이지만, 아네르기(몸의 방어 기전에 의한 반응의 결여로 말초 림프구 내성의 직접 유도를 야기함)를 유발할 수 있다. 림프구는 특정 항원에 반응하지 않으면 알레르기조 간주된다. 2 세대 CAR에 공동자극 도메인의 첨가는 변형된 T-세포의 복제 능력 및 지속성을 개선시켰다. 유사한 항종양 효과가 CD28 또는 4-1BB CAR로 시험관 내에서 관찰되지만, 전임상 생체 내 연구는 4-1BB CAR이 우수한 증식 및/또는 지속성을 생성할 수 있음을 시사한다. 임상 시험은 이들 2 세대 CAR 둘 다가 생체 내에서 실질적인 T-세포 증식을 유도할 수 있지만, 4-1BB 공동자극 도메인을 함유하는 CAR은 더 오래 지속되는 것으로 보인다는 것을 시사한다. 3 세대 CAR은 다중 신호 전달 도메인 (공동자극)을 결합하여 효능을 증대시킨다. 4 세대 CAR은 T-세포 반응을 조절하기 위해 CAR T-세포에 의해 방출되는 형질 전환 사이토카인에 대한 구성적 또는 유도성 발현 카세트로 추가로 변형된다. 예를 들어, Enblad 등, Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154 참조, 이의 개시 내용은 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0671] 일부 구체예에서, 예시적 면역 치료제는 제 1 세대 키메라 항원 수용체 CAR이다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 제 3 세대 CAR이다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 제 2 세대 CAR이다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체는 제 3 세대 CAR이다. 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체 (CAR)는 4 세대 CAR 또는 범용 사이토카인 사멸 (TRUCK)에 대해 재지향된 T-세포이다.

[0672] 일부 구체예에서, 키메라 항원 수용체 (CAR)는 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인, 막통과 도메인, 및 세포질 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR는 완전히 인간이다. 일부 구체예에서, CAR의 항원 결합 도메인은 하나 이상의 항원에 대해 특이적이다. 일부 구체예에서, "스페이서" 도메인 또는 "힌지" 도메인은 세포외 도메인 (항원 결합 도메인을 포함하는) 및 CAR의 막통과 도메인 사이에서, 또는 세포질 도메인 및 CAR의 막통과 도메인 사이에서 위치한다. "스페이서 도메인"은 막통과 도메인을 폴리펩티드 사슬 내 세포외 도메인 및/또는 세포질 도메인에 연결하는 기능을 하는 임의의 올리고펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. "힌지 도메인"은 CAR, 또는 이의 도메인에 유연성을 제공하는, 또는, CAR또는 이의 도메인의 입체 방해물을 예방하는 기능을 하는 임의의 올리고펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구체예에서, 스페이서 도메인 또는 힌지 도메인은 최대 300 아미노 산 (예를 들어, 10 내지 100 아미노 산, 또는 5 내지 20 아미노 산)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 스페이서 도메인(들)은 CAR의 다른 영역 내에 포함될 수 있다.

[0673] 일부 구체예에서, 본개시물의 CAR는 종양 항원에 대해 특이적인 항원 결합 도메인, 가령 단일 사슬 Fv (scFv)을 포함한다. 결합 도메인의 선택은 표적 세포의 표면을 정의하는 리간드의 유형 및 수에 의존한다. 예를 들어, 항원 결합 도메인은 암 또는 자가 면역 질환과 같은 특정 질환 상태와 관련된 표적 세포에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다. 따라서, 본 개시 내용의 CAR에서 항원 결합 도메인에 대한 리간드로서 작용할 수 있는 세포 표면 마커의 예는 암 세포 및/또는 다른 형태의 질병 세포와 관련된 것을 포함한다. 일부 구체예에서, CAR은 본원에 제공된 바와 같이 조작된 핵산에 의해 코딩된 종양 세포상의 항원에 특이적으로 결합하는 원하는 항원 결합 도메인을 조작함으로써 관심의 종양 항원을 표적으로 하도록 조작된다.

- [0674] 표적 또는 에피토프에 "특이적으로 결합"하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)은 당업계에서 이해되는 용어이며, 이러한 특이적 결합을 결정하는 방법은 또한 당업계에 공지되어 있다. 분자가 대안적인 표적보다 특정 표적 항원과 더 큰 지속 시간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 더 빈번하게, 보다 신속하게 반응하는 경우, "특이적 결합"을 나타낸다고 한다. 제 1 표적 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)은 제 2 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "특이적 결합"은 반드시 독점적 결합을 요구하지는 않는다 (포함할 수는 있지만).
- [0675] 일부 구체예에서, CAR을 발현하는 면역 세포는 다수의 표적 또는 항원을 인식하도록 유전자 변형되어, 종양 세포상의 고유한 표적 또는 항원 발현 패턴의 인식을 허용한다. 다수의 표적에 결합할 수 있는 CAR의 예는 다음을 포함한다: 다수의 항원을 발현하는 종양에 대한 완전한 면역 세포 활성화를 제한하는 "분할 신호 CAR"; 2 개의 scFv를 갖는 엑토도메인을 함유하는 "탠덤 CAR"(TanCAR); 그리고 태그된 단일 클론 항체 (Mabs)와 함께 배양된 종양 세포를 인식하기 위해 아비딘 또는 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC)-특이적 scFv를 포함하는 "범용 엑토도메인 CAR".
- [0676] CAR은 2 개의 별개의 항원 (2 개의 별개의 항원 인식 도메인을 가짐)을 인식하는 경우 "이중특이적"으로 간주된다. 일부 구체예에서, 이중특이적 CAR은 단일 트랜스제닉 수용체 상에 탠덤으로 존재하는 2 개의 별개의 항원 인식 도메인으로 구성된다 (TanCAR로 지칭됨; 예를 들어, Grada Z 등 Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2: e105 참조, 본 명세서에서 그 전체가 참고로 인용된다). 따라서, 일부 구체예에서, 방법은 화학식 I'의 화합물 및 면역 치료제를 포함하는 조합물을 종양에 전달하는 것, 여기서 면역 치료제는 항원을 코딩하는 조작된 핵산임, 또는 자가-항원의 발현을 유도하는 조작된 핵산을 종양에 전달하는 것, 및 2 개의 항원에 결합하는 이중 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 종양에 전달하는 것, 2 개의 항원 중 하나는 조작된 핵산에 의해 코딩됨,을 포함한다.
- [0677] 일부 구체예에서, CAR은 예를 들어 종양 외 독성을 피하기 위해 사용될 수 있는 항원-특이적 억제 CAR (iCAR)이다 (Fedorov, VD 등 Sci. Transl. Med. Published Online Dec., 11, 2013, 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). iCAR은 예를 들어, 비특이적 면역 억제를 차단하기 위해 항원-특이적 억제 수용체를 함유하며, 이는 추가 종양 표적 발현에 의해 발생할 수 있다. iCAR은 예를 들어 억제 분자 CTLA-4 또는 PD-1에 기초할 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 iCAR은 그의 내인성 T 세포 수용체 또는 활성화 CAR에 의해 활성화된 T 세포로부터 T 세포 반응을 차단한다. 일부 구체예에서, 이 억제 효과는 일시적이다.
- [0678] 일부 구체예에서, CAR은 입양 세포 전달에 사용될 수 있으며, 여기서 면역 세포는 대상체로부터 제거되고 이들이 항원, 예를 들어 종양-특이적 항원에 특이적인 수용체를 발현하도록 변형된다. 암 세포를 인식하고 사멸시킬 수 있는 변형된 면역 세포는 대상에게 재도입된다 (Pule, 등, Cytotherapy. 2003; 5 (3): 211-226; Maude 등, Blood. 2015; 125 (26): 4017-4023, 이들 각각은 전체가 여기에 참조로 포함됨).
- [0679] 본 개시 내용의 다른 양상에 따르면, 본 발명의 백신에서 종양 항원 성분은 임의의 천연 또는 합성 종양 관련 단백질 또는 펩타이드 또는 종양 관련 단백질 및/또는 펩타이드 또는 당단백질 또는 글리코펩타이드의 조합이다. 또 다른 양상에서, 항원성 성분은 환자-특이적이거나 특정 유형의 암을 가진 많은 또는 대부분의 환자에게 공통적일 수 있다. 하나의 양상에 따르면, 항원 성분은 치료되는 환자로부터 제거된 종양 조직으로부터 유래된 세포 용해물로 구성된다. 다른 양상에서, 용해물은 종양 조직으로부터 유래된 엑소솜으로부터 조작되거나 합성될 수 있다. 또 다른 양상에서, 항원성 성분은 하나 이상의 관련되지 않은 개체 또는 종양 세포주로부터 추출된 종양 조직으로부터 유래된 세포용해물로 구성된다.
- [0680] 다양한 구체예에서, 예시적인 면역 치료제는 화학식 I'의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 하나 이상의 암 백신을 포함한다. 백신의 종양 관련 항원 성분은 임의의 다양한 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 개별 단백질 성분의 경우, 항원성 단백질은 고압 액체 크로마토그래피 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 표준 크로마토그래피 수단에 의해 종양 조직 또는 종양 세포주로부터 분리되거나, 또는 대장균, 효모 또는 식물과 같은 적절한 발현 시스템에서 표준 재조합 DNA 기술에 의해 합성된다. 이어서, 종양-연관 항원성 단백질을 표준 크로마토그래피 수단에 의해 발현 시스템으로부터 정제한다. 펩티드 항원 성분의 경우, 이들은 일반적으로 표준 자동 합성에 의해 제조된다. 단백질, 펩티드는 아미노산, 지질 및 기타 작용제를 첨가하여 백신의 전달 시스템 (예: 다중 라멜라 리포솜)으로의 혼입을 개선함으로써 변형될 수 있다. 환자 자신의 종양으로부터 유래된 종양 관련 항원 성분, 또는 다른 개체, 또는 세포주로부터의 종양, 종양 조직 또는 종양 조직으로부터 유래된 단일 세포 현탁액은 전형적으로 적합한 완충액에서 균질화된다. 균질물은 또한 세포막 또는 가용성 물질과 같은 특정 세포 성분을 분리하기 위해 원심 분리에 의해 분별될 수 있다. 종양 물질은 직접적으로 사용될 수 있거나 또는 종양-

연관 항원은 세제와 같은 저농도의 적합한 작용제를 함유하는 완충액을 사용하여 백신에 혼입되도록 추출될 수 있다. 종양 조직, 종양 세포 및 종양 세포막으로부터 항원 단백질을 추출하기에 적합한 세제의 예는 디헵타노일 포스파티딜콜린이다. 자가 조직이든, 이종이든, 종양 조직 또는 종양 세포로부터 유래된 엑소솜은 백신에 포함시키기 위한 항원 성분 또는 종양 관련 항원의 추출을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다.

[0681] 본 개시 내용의 일부 구체예에서, 암 백신, 여기서 암 백신은 하나 이상의 종양 관련 항원, 하나 이상의 면역자극제, 및 임의로 하나 이상의 세포-기반 면역 치료제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시 내용의 암 백신의 면역자극제 성분은 환자의 암 세포에 대한 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도하는 치료적 암 백신의 효능을 향상시킬 수 있는 임의의 생물학적 반응 개질제 (BRM)이다. 한 양상에 따르면, 면역자극제는 사이토카인 또는 사이토카인의 조합이다. 이러한 사이토카인의 예는 인터페론, 예컨대 IFN- γ , 인터류킨, 예컨대 IL-2, IL-15 및 IL-23, 콜로니 자극 인자, 예컨대 M-CSF 및 GM-CSF 및 종양 괴사 인자를 포함한다. 다른 양상에 따르면, 개시된 암 백신의 면역자극제 성분은 면역자극성 사이토카인의 존재 또는 부재하에 APC To11-유사 수용체 작용제 또는 공동자극/세포 접착 막 단백질과 같은 하나 이상의 보조제-타입 면역자극제를 포함한다. To11-유사 수용체 작용제의 예는 지질 A 및 CpG, 및 공동자극/접착 단백질, 예컨대 CD80, CD86 및 ICAM-1을 포함한다.

[0682] 일부 구체예에서, 면역자극제는 IFN- γ (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, 종양 괴사 인자, 지질 A, CpG, CD80, CD86 및 ICAM-1 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 양상에 따르면, 세포-기반 면역 치료제는 수지상 세포, 종양 침윤성 T 림프구, 환자의 종양 유형에 대한 키메라 항원 수용체-개질된 T 이펙터 세포, B 림프구, 자연 살해 세포, 골수 세포, 및 환자 면역계의 임의의 다른 세포, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 양상에서, 암 백신 면역자극제는 하나 이상의 사이토카인, 예컨대 인터류킨 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF 및 인터페론- γ (IFN- γ), 하나 이상의 To11-유사 수용체 작용제 및/또는 보조제, 예컨대 모노포스포릴 지질 A, 지질 A, 뮤라밀 디펩티드 (MDP) 지질 접합체 및 이중 가닥 RNA, 또는 하나 이상의 공동자극 막 단백질 및/또는 세포 부착 단백질, 예컨대 CD80, CD86 및 ICAM-1, 또는 위의 모든 조합을 포함한다. 한 양상에서, 암 백신은 인터류킨 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF 및 인터페론- γ (IFN- γ)로 이루어진 군으로부터 선택된 사이토카인인 면역자극제를 포함한다. 또다른 양상에서, 암 백신은 모노포스포릴 지질 A, 지질 A, 및 뮤라밀 디펩티드 (MDP) 지질 접합체 및 이중 가닥 RNA로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 To11-유사 수용체 작용제 및/또는 보조제인 면역자극제를 포함한다. 역시 또다른 양상에서, 암 백신은 CD80, CD86, 및 ICAM-1로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 공동자극 막 단백질 및/또는 세포 부착 단백질인 면역자극제를 포함한다.

[0683] 다양한 구체예에서, 면역 치료제는 암 백신을 포함할 수 있고, 여기서 암 백신은 본발명에 따르는 융합 단백질을 제작하기 위해 잠재적으로 사용될 수 있는 임의의 암 항원을 포함하고 특히 다음을 포함한다:

[0684] (a) NY-ESO-1, SSX2, SCP1 또한 RAGE, BAGE, GAGE 및 MAGE 패밀리의 폴리펩티드, 예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, 및 MAGE-12를 포함하는 암-고환 항원, 이는, 예를 들어, 흑색종, 폐, 머리 및 목, NSCLC, 유방, 위장관, 및 방광 암을 처리하기 위해 사용될 수 있고; (b) 다양한 고체암, 예를 들어, 결장, 폐, 머리 및 목 암과 관련된 p53; 예를 들어, 흑색종, 췌장암 및 결장암과 관련된 p21/Ras; 예를 들어, 흑색종과 관련된 CDK4; 예를 들어, 흑색종과 관련된 MUM1; 예를 들어, 머리 및 목 암과 관련된 카스페이스-8; 예를 들어, 방광 암과 관련된 CIA 0205; HLA-A2-R1701, 예를 들어, 흑색종과 관련된 베타 카테닌; 예를 들어, T-세포 비-호지킨 림프종과 관련된 TCR; 예를 들어, 만성 골수성 백혈병과 관련된 BCR-abl; 트리오스포스페이트 이성화효소; KIA 0205; CDC-27, 및 LDLR-FUT를 포함하는 돌연변이 항원; (c) 예를 들어 결장 직장암과 관련된 갈렉틴 4; 예를 들어 호지킨 병과 관련된 갈렉틴 9; 예를 들어 만성 골수성 백혈병과 관련된 프로테이나제 3; 예를 들어, 다양한 백혈병과 관련된 WT 1; 예를 들어 신장 암과 관련된 탄산 탈수 효소; 예를 들어 폐암과 관련된 알돌라제 A; 예를 들어 흑색종과 관련된 PRAME; 예를 들어 유방암, 결장암, 폐암 및 난소 암과 관련된 HER-2/neu; 맘마글로빈, 예를 들어 간종과 관련된 알파-태아 단백질; 예를 들어 결장 직장암과 관련된 KSA; 예를 들어 췌장암 및 위암과 관련된 가스트린; 텔로머라제 촉매 단백질, 예를 들어 유방암 및 난소 암과 관련된 MUC-1; 예를 들어, 신장 세포 암종과 관련된 G-250; 예를 들어 유방암, 대장 암과 관련된 p53; 그리고 예를 들어 유방암, 폐암 및 위장관암, 예컨대 결장 직장암과 관련된 암배아 항원을 포함하는 과발현된 항원; (d) MART-1/Melan A와 같은 흑색종-멜라노 사이트 분화 항원; gp100; MC1R; 멜라닌 세포 자극 호르몬 수용체; 티로시나제; 예를 들어 흑색종관련 티로시나제 관련 단백질-1/TRP1 및 티로시나제 관련 단백질-2/TRP2를 포함하는 공유 항원; (e) 예를 들어 전립선 암과 관련된 PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2를 포함하는 전립선 관련 항원; (f) 골수종 및 B 세포 림프종과 관련된 면역글로불린 유전자형. 특정의 구체예에서, 하나 이상의 TAA는 pi 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, Epstein Barr 바이러스 항원, EBNA, E6

및 E7, 간염 B 및 C 바이러스 항원을 포함하는 인간 유두종바이러스 (HPV) 항원, 인간 T-세포 림프친화 바이러스 항원, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, pi 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, 베타-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29WBCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68WKP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (Mac-2 결합 단백질/시클로필린 C-관련 단백질), TAAL6, TAG72, TLP, TPS 또는 임의의 이의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0685] 일부 구체예에서, 화학식 I'의 화합물과 조합하여 사용을 위한 본개시물의 암 백신은 암 항원을 포함하는 전체 아미노 산 서열, 그의 부분, 또는 다음 인간 단백질 중 하나의 특이적 면역성 에피토프를 포함할 수 있다: TCTN1 (유전자 ID: ENSG00000204852), TCTN2 (유전자 ID: ENSG00000168778), TCTN3 (유전자 ID: ENSG00000119977), HIGD2A (유전자 ID: ENSG00000146066), HIGD2B (유전자 ID: ENSG00000175202), C4ORF32 (유전자 ID: ENSG00000174749), FAM62A (E-SYT1, 유전자 ID: ENSG00000139641), COLEC11 (유전자 ID: ENSG00000118004), FSTL5 (유전자 ID: ENSG00000168843), FAM82A2 (유전자 ID: ENSG00000137824), SCARA5 (유전자 ID: ENSG00000168079), VSTM1 (유전자 ID: ENSG00000189068), RNF5 (유전자 ID: ENSG00000183574), UNQ6126 (유전자 ID: gi|169216088), DPY19L3 (유전자 ID: ENSG00000178904), SLC39A10 (유전자 ID: ENSG00000196950), GPR107 (유전자 ID: ENSG00000148358), COL20A1 (유전자 ID: ENSG00000101203), GLT25D2 (유전자 ID: ENSG00000198756), SYTL3 (유전자 ID: ENSG00000164674), DENND1B (유전자 ID: ENSG00000162701), C6orf98 (유전자 ID: EG: 387079), FAM69B (유전자 ID: ENSG00000165716), EMID1 (유전자 ID: OTTHUMG00000030824), KLRG2 (유전자 ID: ENSG00000188883), ERMP1 (유전자 ID: ENSG00000099219), VMO1 (유전자 ID: ENSG00000182853), C9orf46 (유전자 ID: ENSG00000107020), F1137107 (유전자 ID: ENSG00000177990), YIPF2 (유전자 ID: ENSG00000130733), TRYX3 (PRSS58, ENSG00000258223.2), C14orf135 (유전자 ID: ENSG00000126773), ANGPTL7 (유전자 ID: ENSG00000171819), TPCN2 (유전자 ID: ENSG00000162341), C18orf19 (유전자 ID: ENSG00000177150), OLFML1 (유전자 ID: ENSG00000183801), LYPD4 (유전자 ID: ENSG00000101203), MEGF8 (유전자 ID: ENSG00000105429), F1142986 (유전자 ID: ENSG00000196460), SLC46A1 (유전자 ID: ENSG00000076351), FAM180A (유전자 ID: ENSG00000189320), CRISP-3 (유전자 ID: ENSG00000096006), 또는 이의 조합. 이들 암 항원은 WO2010/086162, WO2010/086163, WO2011/051278, WO2011/051276, WO2011/051277, WO2011/051280, WO2011/051271, WO2011/135068, WO2014/198919에 개시되어 있고, 그 내용은 전체가 여기에 참고로서 포함된다.

[0686] 다양한 구체예에서, 예시적인 면역 치료제는 암 백신을 합성하는데 유용한 상기 언급된 암 항원 중 임의의 하나 이상을 암호화하도록 작동 가능한 mRNA를 포함할 수 있다. 일부 예시적 구체예에서, mRNA 기초 암 백신은 다음 중 하나 이상의 특성을 가질 수 있다: a) 각각의 암 항원을 코딩하는 mRNA는 절단 민감성 부위에 의해 산재되고; b) 각각의 암 항원을 코딩하는 mRNA는 링커없이 서로 직접 연결되고; c) 각각의 암 항원을 암호화하는 mRNA는 단일 뉴클레오타이드 링커로 서로 연결되고; d) 각각의 암 항원은 20-40 개의 아미노산을 포함하고 중심에 위치한 SNP 돌연변이를 포함하고; e) 암 항원의 40 % 이상이 대상체로부터의 클래스 I MHC 분자에 대해 가장 높은 친화력을 가지며; f) 암 항원의 40 % 이상이 대상체로부터의 클래스 II MHC 분자에 대해 가장 높은 친화력을 가지며; g) 암 항원의 40 % 이상이 HLA-A, HLA-B 및/또는 DRB1에 대해 IC₅₀ > 500 nM의 예측된 결합 친화도를 가지며; h) mRNA는 1 내지 15 개의 암 항원을 암호화하고; i) 암 항원의 10-60 %는 클래스 I MHC에 대한 결합 친화력을 가지며, 암 항원의 10-60 %는 클래스 II MHC에 대한 결합 친화력을 가지며; 및/또는 j) 암 항원을 코딩하는 mRNA는 암 항원이 슈도-에피토프를 최소화하도록 정렬되도록 배열된다.

[0687] 다양한 구체예에서, 본원에 개시된 화학식 I'의 화합물 및 암 백신 면역 치료제를 포함하는 조합물은 암 항원에 대한 대상체에서 면역 반응을 불발화하는데 사용될 수 있다. 상기 방법은 대상체에게 하나 이상의 항원 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임에 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 백신을 대상체에 투여함으로써, 화학식 I'의 화합물을 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 투여하거나, 동시에 투여하거나 또는 순차적으로 투여하는 것과 조합하고, 대상체에게 항원 폴리펩티드 또는 면역원성 단편에 특이적인 면역 반응을 유도하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체에서의 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가는 암에 대한 예방학적 유효 용량의 종래 백신으로 백신 접종된 대상체에서의 항-항원 폴리펩티드 항체 역가에 비해 백신 접종 후 증가된다. "항-항원 폴리펩티드 항체"는 항원 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 혈청 항체이다

[0688] 예방 유효 용량은 임상적으로 허용되는 수준에서 암의 진행을 예방하는 치료 유효 용량이다. 일부 구체예에서, 치료 유효 용량은 백신의 패키지 삽입물에 열거된 용량이다. 본원에 사용된 종래 백신은 본 발명의 mRNA 백신

이외의 백신을 지칭한다. 예를 들어, 종래 백신은 살아있는 미생물 백신, 사멸된 미생물 백신, 서브 유닛 백신, 단백질 항원 백신, DNA 백신 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 구체예에서, 종래 백신은 규제 승인을 획득하고 및/또는 국가 약물 규제 기관, 예를 들어 미국의 식품 의약 국 (FDA) 또는 유럽 의약 국 (EMA)에 의해 등록된 백신이다.

[0689] 일부 구체예에서, 대상체에서의 항-항원 폴리펩티드 항체 역가는 예방적 유효량의 암에 대한 전통적인 백신으로 백신 접종된 대상체에서 항-항원 폴리펩티드 폴리펩티드 역가에 비해 백신 접종 후 1 log 내지 10 log 증가된다. 일부 구체예에서, 대상체에서의 항-항원 폴리펩티드 항체 역가는 예방적 유효량의 암에 대한 전통적인 백신으로 백신 접종된 대상체에서 항-항원 폴리펩티드 폴리펩티드 역가에 비해 백신 접종 후 1 log 증가된다. 일부 구체예에서, 대상체에서의 항-항원 폴리펩티드 항체 역가는 예방적 유효량의 암에 대한 전통적인 백신으로 백신 접종된 대상체에서 항-항원 폴리펩티드 폴리펩티드 역가에 비해 백신 접종 후 2 log 증가된다.

[0690] 본 발명의 양태는 제 1 항원 폴리펩티드를 코딩하는 개방 판독 프레임에 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 여기서 RNA 폴리뉴클레오티드는 호스트에의 생체 내 투여용 제제에 존재하며, 이는 허용 가능한 백분율의 인간 대상체에 대한 제 1 항원에 대한 혈청 보호에 대한 기준보다 우수한 항체 역가를 부여한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 항체 역가는 중화 항체 역가이다. 일부 구체예에서, 중화 항체 역가는 단백질 백신보다 크다. 다른 구체예에서, 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 중화 항체 역가는 보조 단백질 백신보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 중화 항체 역가는 1,000-10,000, 1,200-10,000, 1,400-10,000, 1,500-10,000, 1,000-5,000, 1,000-4,000, 1,800-10,000, 2000-10,000, 2,000 -5,000, 2,000-3,000, 2,000-4,000, 3,000-5,000, 3,000-4,000 또는 2,000-2,500이다. 중화 역가는 전형적으로 플라크 수의 50 % 감소를 달성하기 위해 요구되는 최고 혈청 희석으로서 표현된다.

[0691] 바람직한 양상에서, 본 개시 내용의 RNA 백신 면역 치료제 (예를 들어, mRNA 백신)는 예방 접종된 대상체의 혈액 또는 혈청에서 항원-특이적 항체의 예방적 및/또는 치료적으로 유효한 수준, 농도 및/또는 역가를 생성한다. 본원에 정의된 바와 같이, 용어 항체 역가는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에서 생성된 항원-특이적 항체의 양을 지칭한다. 예시적인 구체예에서, 항체 역가는 여전히 긍정적인 결과를 제공하는 최대 희석의 역수 (일련 희석으로)로 표현된다. 예시적인 구체예에서, 항체 역가는 효소 결합 면역 흡착 분석법 (ELISA)에 의해 결정되거나 측정된다. 예시적인 구체예에서, 항체 역가는 중화 분석, 예를 들어 미세 중화 분석에 의해 결정되거나 측정된다. 특정 양상에서, 항체 역가 측정은 1:40, 1: 100 등과 같은 비율로 표현된다. 특정 양상에서, 항체 역가 측정은 1:40, 1: 100 등과 같은 비율로 표현된다.

[0692] 본 발명의 예시적인 구체예에서, 효과적인 백신은 1:40 초과, 1: 100 초과, 1: 400 초과, 1: 1000 초과, 1: 2000 초과, 1: 3000 초과, 1: 4000 초과, 1: 5000 초과, 1: 6000 초과, 1: 7500 초과, 1: 10000 초과와 함께 역가를 생성한다. 예시적인 구체예에서, 항체 역가는 백신 접종 후 10 일, 백신 접종 후 20 일, 백신 접종 후 30 일, 백신 접종 후 40 일, 또는 백신 접종 후 50 일 이상에 의해 생성되거나 도달된다. 예시적인 구체예에서, 역가는 대상체에게 투여된 단일 용량의 백신에 따라 생성되거나 도달된다. 다른 구체예에서, 역가는 다중 용량, 예를 들어 제 1 및 제 2 용량 (예를 들어, 부스터 용량) 후에 생성되거나 도달된다. 본 발명의 예시적인 양상에서, 항원-특이적 항체는 g/ml의 단위로 측정되고 또는 IU/L (리터당 국제 단위) 또는 mIU/ml (밀리 리터당 ml)로 측정된다. 본 발명의 예시적 구체예에서, 효과적인 백신은 >0.5 µg/mL, >0.1 µg/mL, >0.2 µg/mL, >0.35 µg/mL, >0.5 µg/mL, >1 µg/mL, >2 µg/mL, >5 µg/mL 또는 >10 µg/mL을 생성한다. 본 발명의 예시적 구체예에서, 효과적인 백신은 >10 mIU/ mL, >20 mIU/ mL, >50 mIU/ mL, >100 mIU/ mL, >200 mIU/ mL, >500 mIU/ml 또는 >1000 mIU/ml을 생성한다. 예시적인 구체예에서, 항체 수준 또는 농도는 백신 접종 후 10 일, 백신 접종 후 20 일, 백신 접종 후 30 일, 백신 접종 후 40 일, 또는 백신 접종 후 50 일 이상에 의해 생성되거나 도달된다. 예시적인 구체예에서, 수준 또는 농도는 대상체에게 투여된 단일 용량의 백신에 따라 생성되거나 도달된다. 다른 구체예에서, 수준 또는 농도는 다중 용량, 예를 들어 제 1 및 제 2 용량 (예를 들어, 부스터 용량) 후에 생성되거나 도달된다. 예시적인 구체예에서, 항체 수준 또는 농도는 효소 결합 면역 흡착 분석법 (ELISA)에 의해 결정되거나 측정된다. 예시적인 구체예에서, 항체 수준 또는 농도는 중화 분석, 예를 들어 미세 중화 분석에 의해 결정되거나 측정된다. 또한, 제 1 항원 폴리펩티드 또는 연쇄동일서열체 폴리펩티드를 암호화하는 개방 판독 프레임에 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 백신이 제공되며, 여기서 RNA 폴리뉴클레오타이드는 안정화 요소를 갖거나 애주번트와 함께 제형화되고 제 1 항원성 폴리펩티드를 암호화하는 mRNA 백신에 의해 유도된 항체 역가보다 더 오래 지속되는 고 항체 역가를 유발하기 위해 생체 내 투여용 제제에 존재한다.

일부 구체예에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 단일 투여 1 주일 이내에 중화 항체를 생성하도록 제제화된다. 일부 구체예에서, 보조제는 양이온성 펩티드 및 면역자극 핵산으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 양이온성 펩티드는 프로타민이다.

[0693] 하나 이상의 화학적 변형 또는 임의로 뉴클레오티드 변형을 포함하지 않는 오픈 리딩 프레임에 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 포함하는 면역 치료제, 상기 오픈 리딩 프레임은 제 1 항원 폴리펩타이드 또는 연쇄동일서열 폴리펩타이드를 인코딩함, 여기서 RNA 폴리뉴클레오티드는 호스트에서의 항원 발현 수준이 안정화 요소를 갖거나 보조제와 함께 제제화되고 제 1 항원성 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 백신에 의해 생성된 항원 발현 수준을 유의하게 초과하도록, 호스트에의 생체 내 투여를 위한 제형으로 존재한다.

[0694] 다른 양상은 적어도 하나의 화학적 변형을 포함하거나 임의로 뉴클레오티드 변형을 포함하지 않는 오픈 리딩 프레임에 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 상기 오픈 리딩 프레임은 제 1 항원 폴리펩타이드 또는 연쇄동일서열 폴리펩타이드를 인코딩하며, 여기서 백신은 변형되지 않은 mRNA 백신이 동등한 항체 역가를 생성하는데 필요한 것보다 적어도 10 배 적은 RNA 폴리뉴클레오티드를 가진다. 일부 구체예에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 25-100 마이크로그램의 투여량으로 존재한다.

[0695] 본 발명의 양태는 또한 하나 이상의 화학적 변형을 포함하거나 임의로 뉴클레오티드 변형을 포함하지 않는 오픈 리딩 프레임에 갖는 10 μg 내지 400 μg 의 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하고, 인간 대상체에게 전달하기 위해 제제화된 사용 단위 백신을 제공하며, 상기 오픈 리딩 프레임은 제 1 항원 폴리펩타이드 또는 연쇄동일서열 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 백신은 양이온성 지질 나노 입자를 추가로 포함한다.

[0696] 본 발명의 양태는 (a) 적어도 하나의 RNA 폴리뉴클레오티드, 상기 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 화학적 변형 또는 임의로 뉴클레오티드 변형이 없고 2 개 이상의 코돈-최적화된 오픈 리딩 프레임을 포함하고, 상기 오픈 리딩 프레임은 일련의 기준 항원 폴리펩티드를 코딩함, 및 (b) 임의로 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 항원성 메모리 부스터 핵산 백신을 개체 또는 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체 또는 개체 집단에서 종양에 항원성 메모리를 생성, 유지 또는 복원하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 백신은 근육 내 투여, 피내 투여 및 피하 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 경로를 통해 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 투여 단계는 대상체의 근육 조직을 조성물의 주사에 적합한 장치와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여 단계는 대상체의 근육 조직을 전기 천공과 조합하여 조성물의 주사에 적합한 장치와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0697] 본 발명의 양태는 대상체에게 대상체를 예방 접종시키기 위한 유효량의 제 1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄동일서열 폴리펩티드를 암호화하는 개방형 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 단일 투여량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체를 백신 접종하는 방법을 제공한다.

[0698] 다른 양상은 하나 이상의 화학적 변형을 포함하는 개방 판독 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 개방 판독 프레임은 제 1 항원 폴리펩티드 또는 연쇄동일서열 폴리펩티드를 인코딩하며, 여기서 백신은 비 변형 mRNA 백신이 동등한 항체 역가를 생성하는데 필요한 것보다 10 배 이상 더 적은 RNA 폴리뉴클레오티드를 가진다. 일부 구체예에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 25-100 마이크로그램의 투여량으로 존재한다.

[0699] 일부 구체예에서, 예시적 면역 치료제는 화학식 I'의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 하나 이상의 간섭 RNAs를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 "RNA 간섭 제"는 RNA 간섭 (RNAi)에 의해 표적 바이오마커 유전자의 발현을 방해하거나 억제하는 임의의 작용제로서 정의된다. 이러한 RNA 간섭제는 본 발명의 표적 바이오마커 유전자와 상동성인 RNA 분자를 포함하는 핵산 분자, 또는 이의 단편, 짧은 간섭 RNA (siRNA) 및 또는 RNA 간섭 (RNAi)에 의해 표적 바이오마커 핵산의 발현을 억제한다. 본원에서 "작은 간섭 RNA"로도 지칭되는 짧은 간섭 RNA (siRNA)는 예를 들어 RNAi에 의해 표적 바이오마커 핵산의 발현을 억제하는 기능을 하는 작용제로서 정의된다. siRNA는 화학적으로 합성될 수 있고, 호스트 세포 내에서 생성될 수 있다. 한 구체예에서, siRNA는 길이가 약 15 내지 약 40 개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 15 내지 약 28 개의 뉴클레오티드, 보다 바람직하게는 약 19 내지 약 25 개의 뉴클레오티드 길이, 보다 바람직하게는 약 19, 20, 21 또는 22 개의 뉴클레오티드 길이의 이중 가닥 RNA (dsRNA) 분자이고, 약 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5 뉴클레오티드의 길이를 갖는 각각의 가닥 상에 3' 및/또는 5' 오버행 포함할 수 있다. 오버행의 길이는 두 가닥 사이에 독립적이며, 즉 한 가닥의 오버행 길이는 두 번째 가닥의 오버행 길이에 의존하지 않는다. 바람직하게는 siRNA는 표적 메신저 RNA (mRNA)의 분해 또는

는 특이적 전사-후 유전자 침묵(PTGS)을 통해 RNA 간섭을 촉진할 수 있다.

[0700] 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 예를 들어 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 개 이상의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 안티센스 핵산은 당엽계에 공지된 절차를 사용하여 화학 합성 및 효소 절찰 반응을 사용하여 구축될 수 있다. 예를 들어, 안티센스 핵산 (예를 들어, 안티센스 올리고 뉴클레오타이드)은 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나 안티센스와 센스 핵산 사이에 형성된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 천연 발생 뉴클레오타이드 또는 다양하게 변형된 뉴클레오타이드를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있고, 예를 들어 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오타이드가 사용될 수 있다. 안티센스 핵산을 생성하기 위해 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예시는 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-아이오도우라실, 하이포크산틴, 크산틴, 4-아세틸시토신, 5-(카복시하이드록실메틸) 우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오유리딘, 5-카복시메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 베타-D-갈락토실큐에오신, 이노신, N6-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N6-아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실큐에오신, 5'-메톡시카복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 와이부톡소신, 슈도우라실, 큐에오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 5-메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필) 우라실, (acp3)w, 및 2,6-디아미노퓨린을 포함한다. 대안적으로, 안티센스 핵산은 핵산이 안티센스 배향으로 서브 클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 제조될 수 있다 (즉, 삽입된 핵산으로부터 전사된 RNA는 다음 하위 섹션에서 자세히 설명되는, 대상 표적 핵산에 대한 안티센스 배향일 것이다).

[0701] 본 발명의 안티센스 핵산 분자는 전형적으로 대상체에게 투여되거나 제자리에서 생성되어 이들이 본 발명의 선택된 마커에 상응하는 폴리펩티드를 암호화하는 세포 mRNA 및/또는 게놈 DNA와 혼성화 또는 결합하도록 하고 이에 의해, 예를 들어 전사 및/또는 번역을 억제함으로써 마커의 발현을 억제한다. 혼성화는 통상적인 뉴클레오타이드 상보성에 의해 안정한 이중체를 형성하거나, 예를 들어 이중 나선의 주요 홈에서의 특정 상호 작용을 통해 DNA 이중체에 결합하는 안티센스 핵산 분자의 경우를 형성할 수 있다. 본 발명의 안티센스 핵산 분자의 투여 경로의 예는 조직 부위에서의 직접 주사 또는 안티센스 핵산의 혈액 또는 골수 관련 체액으로의 주입을 포함한다. 대안적으로, 안티센스 핵산 분자는 선택된 세포를 표적화하기 위해 변형된 후 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 전신 투여의 경우, 안티센스 분자는 예를 들어 안티센스 핵산 분자를 세포 표면 수용체 또는 항원에 결합하는 펩티드 또는 항체에 연결함으로써 선택된 세포 표면상에서 발현된 수용체 또는 항원에 특이적으로 결합하도록 변형될 수 있다. 안티센스 핵산 분자는 또한 본원에 기재된 벡터를 사용하여 세포에 전달될 수 있다. 안티센스 분자의 충분한 세포 내 농도를 달성하기 위해, 안티센스 핵산 분자가 강한 pol II 또는 pol III 프로모터의 제어하에 배치되는 벡터 작제물이 바람직하다.

[0702] 상응하는 안티센스 RNA 분자를 합성하기 위해 표적화될 수 있는 항원은 하나 이상의 종양에 특이적인 임의의 항원, 예를 들어 암 백신과 관련하여 상기 예시된 항원을 포함할 수 있다.

[0703] 일부 구체예에서, 면역 치료제 및 화학식 I'의 화합물의 조합물은 이중특이적 항체 면역 치료제를 포함할 수 있다. 이중특이적 항체는 제 1 항원 결합 부분 및 세포 독성 면역 세포에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 갖는 단백질 작제물을 포함할 수 있다. 제 1 항원 결합 부위는 본 발명의 조합으로 구체적으로 치료되는 종양 항원에 결합할 수 있다. 예를 들어, 제 1 항원 결합 모이어티는 다음으로부터 선택되는 암 항원의 비-제한 예시에 결합할 수 있다: 특히 EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, Mucins, TAG-72, CIX, PSMA, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, Integrin $\alpha V\beta 3$, Integrin $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP 및 Tenascin. 일부 구체예에서, 제 1 항원 결합 부분은 상응하는 비 종양 세포와 비교하여 종양 세포에서 과발현되는 단백질 또는 펩티드에 특이성을 갖는다. 일부 구체예에서, 제 1 항원 결합 부분은 상응하는 비-종양 세포와 비교하여 종양 세포에서 과발현되는 단백질에 특이성을 갖는다. 본원에 사용된 "대응하는 비-종양 세포"는 종양 세포의 기원과 동일한 세포 유형의 비-종양 세포를 지칭한다. 이러한 단백질은 반드시 종양 항원과 다르지 않다는 점에 유의한다. 비-제한적인 예는 대부분의 결장, 직장, 유방, 폐, 췌장 및 위장관 암종에서 과발현되는 암세포 배아 항원 (CEA); 유방암, 난소암, 결장암, 폐암, 전립선 암 및 자궁 경부암에서 과발현되는 헤레굴린 수용체 (HER-2, neu 또는 c-erbB-2); 유방, 두경부, 비소 세포 폐 및 전립선의 종양을 포함하여 다양한 고형 종양에서 높게 발현되는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR); 아시아 당 단백질 수용체; 트랜스페린 수용체; 간세포에서 발현되는 세르핀 효소 복합체 수용체; 췌장관 선암종 세포에서 과발현되는 섬유 아세포 성장 인자 수용체 (FGFR); 항-혈관 생성 유전자 요법

을 위한 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR); 90 %의 비점 양성 난소 암종에서 선택적으로 과발현되는 플레이트 수용체; 세포 표면 글리코칼릭스; 탄수화물 수용체; 그리고 중합체성 면역글로불린 수용체.

[0704]

제 2 항원-결합 모이어티는 세포독성 면역 세포 (CIK 세포)의 표면 상에서 발현된 항원 또는 단백질 또는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 임의의 분자이다. 본개시물에서의 사용에 적합한 세포독성 면역 세포 표면 상에서 발현된 예시적 비-제한 항원은 CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc 수용체, LFA, LFA-1, TCR $\alpha \beta$, CCR7, 대식세포 염증성 단백질 1a, 퍼포린, PD-1, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 및 Fas 리간드를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제 2 항원 결합 부분은 세포 독성 면역 세포, 예를 들어 CIK 세포의 CD3에 결합한다. 일부 구체예에서, 제 2 항원 결합 부분은 세포 독성 면역 세포의 CD56에 결합한다. 일부 구체예에서, 제 2 항원 결합 부분은 세포 독성 면역 세포의 Fc 수용체에 결합한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 세포 독성 면역 세포의 Fc 수용체에 결합한다. 일부 구체예에서, 제 2 항원-결합 모이어티는 세포 독성 면역 세포 (예를 들어, CIK 세포)의 표면 상에 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 분자이다. 제 2 항원 결합 부분은 세포 독성 면역 세포상의 항원에 특이적이다. 예시적인 세포 독성 면역 세포는 CIK 세포, T-세포, CD8 + T 세포, 활성화된 T-세포, 단핵구, 자연 살해 (NK) 세포, NK T 세포, 림포카인-활성화 살인자 (LAK) 세포, 대식세포 및 수지상 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 제 2 항원 결합 부분은 세포 독성 면역 세포의 표면에서 발현된 항원에 특이적으로 결합한다. 본개시물에서의 조절에 적합한 세포독성 면역 세포 표면 상에서 발현된 예시적 비-제한 항원은 CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc 수용체, LFA, LFA-1, TCR $\alpha \beta$, CCR7, 마크로파지 염증성 단백질 1a, 퍼포린, PD-1, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 및 Fas 리간드를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 이중특이적 항체 조절제는 공동자극 분자 (예를 들어, OX40 작용제)의 활성화제이다. 하나의 구체예에서, OX40 작용제는 OX40 및 또다른 암 항원 또는 공동자극 항원에 대한 이중특이적 항체 분자이다. OX40 작용제는 단독, 또는 다른 면역조절제와 조합하고, 예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3의 억제제 (예를 들어 항체 작제물)와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 항-OX40 항체 분자는 GITR 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 하나의 예시적 구체예에서, OX40 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 여기서 기술된 바와 같은 항-PD-1 분자)와 조합하여 투여된다. OX40 항체 분자 및 항-PD-1 항체 분자는 별도의 항체 조성물의 형태로, 또는 이중특이적 항체 분자일 수 있다. 다른 구체예에서, OX40 작용제 다른 공동자극 분자, 예를 들어, GITR, CD2, CD27, CD28, CD5, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포독성 면역 세포, 예를 들어, CIK 세포 상의 Fc 수용체에 결합하는 제 2 항원 결합 모이어티이다.

[0705]

일부 구체예에서, 이중특이적 항체 면역 치료제는 종양 항원 및 CIK 세포에 대한 특이성을 가지며, 이는 종양 항원 발현 종양 세포를 CIK 세포에 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포 독성을 통해 종양 세포를 제거시킨다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 종양 항원에 대한 특이성을 갖지만 CIK 세포에 대해서는 특이성을 갖지 않지만, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 CIK 세포의 Fc 수용체에 결합할 수 있으며, 이는 결국 종양 세포를 CIK 세포에 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포 독성을 통해 종양 세포를 제거시킨다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 CIK 세포에 대해서는 특이성을 갖지만 종양 세포에 대해서는 특이성을 갖지 않지만, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 종양 세포의 Fc 수용체에 결합할 수 있으며, 이는 결국 종양 세포를 CIK 세포에 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포 독성을 통해 종양 세포를 제거시킨다.

[0706]

일부 구체예에서, 면역 치료제 및 화학식 I'의 화합물의 조합은 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/작제물 면역 치료제를 포함할 수 있다. 다양한 구체예에서, 예시적인 면역 치료제는 재조합 구조, 예를 들어, 원래의 IgG 구조를 모방하지 않는 모든 조작된 항체를 포함할 수 있는 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/구조를 포함할 수 있다. 여기서, 항체 단편을 다량체화하기 위한 상이한 전략이 이용된다. 예를 들어, V 도메인 사이의 펩티드 링커를 단축시키는 것은 scFv가 이량체 (디아바디; 55kDa)로 자기-결합되도록 한다. 이중특이성 디아바디는 동일한 세포에서 발현된 2 개의 VHA-VLB 및 VHB-VLA 단편의 비공유 결합에 의해 형성된다. 이는 2 개의 상이한 결합 부위를 갖는 이중이량체의 형성을 초래한다. 단일쇄 디아바디 (sc-diabodies)는 VHA-VLB 및 VHB-VLA 단편이 추가의 세 번째 링커에 의해 서로 연결된 이중특이성 분자이다. 탠덤-디아바디 (Tandabs)는 2 개의

scDiabodies에 의해 생성된 4가 이중특이적 항체이다.

[0707] 당업계에 공지된 디-디아바디가 또한 포함된다. 이 130-kDa 분자는 디아바디를 IgG의 CH3 도메인의 N-말단에 융합시켜 IgG-유사 구조를 생성함으로써 형성된다. 추가의 디아바디 유도체는 트리아바디 및 테트라-바디이며, 링커를 <5 또는 0-2 잔기로 단축시킴으로써 삼량체 및 사량체 단편으로 접힌다. 또한 '이중특이적 T 세포 결합자'(BITE)로 알려진 (scFv)₂ 작제물이 예시된다. BITE는 가요성 링커를 통해 연결된 2 개의 scFv 항체 단편으로 이루어진 이중특이적 단일체 항체이며, 표적 세포상의 표면 항원 및 T 세포상의 CD3에 대해 지시된다. 2가 (Fab) 2 및 3가 (Fab) 3 항체 형식이 또한 예시된다. scFvs로부터 생성된 미니바디 및 삼량체가 또한 예시된다. 항체 중앙 항원을 표적화하는데 유용한 예시적인 작제물은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 디아바디, 단일-사슬 (sc)-디아바디 (scFv)₂, 미니항체, 미니바디, Barnase-barstar, scFv-Fc, sc(Fab)₂, 삼량체 항체 작제물, 트리아바디 항체 작제물, 삼량체바디 항체 작제물, 트리바디 항체 작제물, 콜라바디 항체 작제물, (scFv-TNFα)₃, F(ab)₃/DNL. 이들 예시된 작제물 각각에서, 하나 이상의 결합 모이어티는 세포 독성 면역 세포의 표면 상에 발현된 항원 또는 단백질 또는 폴리펩티드에 결합할 수 있고, 하나 이상의 결합 모이어티는 세포 독성 면역 세포상의 항원에 특이적으로 결합할 것이다. 예시적인 세포 독성 면역 세포는 CIK 세포, T-세포, CD8 + T 세포, 활성화된 T-세포, 단핵구, 자연 살해 (NK) 세포, NK T 세포, 림포카인-활성화 살인자 (LAK) 세포, 대식세포 및 수지상 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0708] 일부 구체예에서, 면역 치료제 및 화학식 I'의 화합물의 조합물은 방사선 접합체 면역 치료제를 포함할 수 있다.

[0709] 다양한 구체예에서, 방사성 접합체는 소분자 또는 대분자 (여기서는 "세포 표적화제"로 지칭됨), 예를 들어 방사성 핵종의 표적 (암 세포상의 또는 암 세포 내의 단백질 또는 분자)에 대한 결합이 상기 암 세포의 사망 또는 이환율을 초래할 수 있도록 방사성 핵종 또는 복수의 방사성 핵종에 결합되거나 달리 부착된 폴리펩티드, 항체 또는 이의 항체 단편이다. 다양한 구체예에서, 방사성 접합체는 방사성 핵종으로 표지된 세포 표적화제일 수 있거나, 세포 표적화제는 입자, 또는 미세 입자, 또는 복수의 방사성 핵종을 함유하는 나노 입자에 커풀링되거나 달리 부착될 수 있으며, 여기서 방사성 핵종은 동일하거나 또는 다르다. 방사성 접합체를 합성하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 독성 방사성 핵종에 접합된 면역글로불린 또는 이의 항원 결합 부분을 포함할 수 있다.

[0710] 일부 구체예에서, 암 세포에 결합하는 분자는 "세포 표적화제"로 공지될 수 있다. 본원에 사용된 예시적인 세포 표적화제는 약물-함유 나노 입자 또는 방사성 핵종이 특정 유형의 관심 세포를 표적화하도록 할 수 있다. 세포 표적화제의 예는 중앙 관련 항원에 결합하거나 이를 표적화하는 소분자 (예를 들어, 플레이트, 아데노신, 퓨린) 및 대 분자 (예를 들어, 펩타이드 또는 항체)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 중앙 관련 항원의 예는 아데노신 수용체, 알파 v 베타 3, 아미노 펩티다제 P, 알파 페토 프로테인, 암 항원 125, 암배아 항원, c 카베올린-1, 케모카인 수용체, 클러스터린, 중앙태아성 항원, CD20, 상피 중앙 항원, 흑색종 관련 항원, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, 플레이트 수용체, 전립선 특이적 막 항원, 전립선 특이적 항원, 퓨린 수용체, 방사선 유발 세포 표면 수용체, 세르핀 B3, 세르핀 B4, 편평 세포 암종 항원, 트롬보스폰딘, 중앙 항원 4, 중앙 관련 당 단백질 72, 티오시나제 및 티로신 키나제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구체예에서, 세포 표적화제는 플레이트 수용체 (FR)에 특이적으로 결합하는 플레이트 또는 플레이트 유도체이다. 일부 구체예에서, 세포 표적화제는 다음으로부터 선택되는 암 항원에 특이적으로 결합하는 항체, 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 작제물이다: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, Mucins, TAG-72, CIX, PSMA, 플레이트-결합 단백질, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, Integrin αVβ3, Integrin α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP 및 Tenascin 특히.

[0711] 방사선 접합체에서 표적화제로서 염산의 사용은 또한 중앙 세포 및 조절 T (Treg) 세포 둘 다 파괴를 위해 표적화될 수 있게 한다. 다수의 Treg 세포가 중앙 면역을 억제하는 것으로 잘 알려져 있다. 구체적으로, Treg 세포는 접촉 의존적 또는 사이토카인 (예를 들어, IL-10, TGF-β 등) 분비를 통해 세포를 사멸시키지 않고 (외래 및 자기) 반응성 T 세포를 억제한다. FR4는 Treg 세포에서 선택적으로 상향 조절된다. FR4의 항체 차단은 Treg 세포를 고갈시키고 중앙을 갖는 마우스에서 중앙 면역을 유발하는 것으로 나타났다. 따라서, 세포독성제를 보유하는 염산-코팅된 PBM 나노 입자는 그들의 파괴를 위해 FR-발현 세포를 취할 것이고, 이는 직접 (즉, BrCa 세포) 및 간접적으로 (즉, 유방 중앙 관련 및 말초 Treg 세포) 중앙 진행을 억제할 것이다.

[0712] 또다른 추가 구체예에서, 표적화제는 비제한적으로 다음으로 이루어진 암 관련 항원에 결합가능한 항체 또는 펩

티드, 또는 면역 세포-결합 다가 항체/융합 단백질/작제물이다: 아데노신 수용체, 알파 v 베타 3, 아미노펩티다제 P, 알파 태아단백질, 암 항원 125, 암배아 항원, 카베올린-1, 케모카인 수용체, 클러스터린, 종양태아성 항원, CD20, 인간 성장 인자 수용체 (HGFR), 상피 암 항원, 흑색종 관련 항원, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, 플레이트 수용체, 전립선-특이적 막 항원, 전립선 특이적 항원, 퓨린 수용체, 방사선-유도 세포 표면 수용체, 세르핀 B3, 세르핀 B4, 편평 세포 암종 항원, 트롬보스폰딘, 암 항원 4, 암-관련 당단백질 72, 티로시나제, 티로신 키나제, 등.

[0713] 하나의 구체예에서, 치료 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 세포독성제의 병용을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포 독성제는 비제한적으로 방사성 동위 원소 (예를 들어, ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성 동위 원소); 화학요법제; 성장 억제제; 핵산 분해 효소와 같은 효소 및 이의 단편; 그리고 단편, 및/또는 이의 변이체를 포함하는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소와 같은 독소를 포함한다.

[0714] 예시적인 세포 독성제는 항-미세관제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사산물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 미-수용체 티로신 키나제, 혈관 신생 억제제, 면역 치료제, 시냅스제, LDH-A 억제제; 지방산 생합성 억제제; 세포주기 신호 전달 억제제; HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제; 그리고 암 대사 억제제로부터 선택될 수 있다.

[0715] "화학요법제"는 암 치료에 유용한 화학 화합물을 포함한다. 화학요법제의 예는 다음을 포함한다: 엘로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설파람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카르필조미, 17-AAG (겔다나마이신), 라디시콜, 락테이트 하이드로게나제 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 선티닙 (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), 피나수네이트 (VATALANIB®, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로 우라실), 류코보린, 라파마이신 (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나페미 (SCH 66336), 소라페니 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478; 티오테파 및 CYTOXAN®과 같은 알킬화제; 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술폰, 임프로술폰 및 피포술폰; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌 멜라민, 트리에틸렌 포스포라미드, 트리에틸렌 티오포스포라미드 및 트리메틸로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸멜라민; 아세토게닌 (특히, 불타타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스트타틴; CC-1065 (아도젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 시프로테론 아세테이트; 피나스테리드 및 두타스테리드를 포함하는 5 개의 알파-환원 효소); 보리노스타트, 로미탐신, 파노비노스타트, 발프로산, 모스티노스타트, 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스펜스타틴; 클로람부실, 클로파파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니누스틴과 같은 니트로소우레아; 엔디인 항생제와 같은 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 1I 및 칼리케아미신 오메가 1I (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183-186); 디네미신 (디네미신 A 포함); 클로니네이트와 같은 비스포스포네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련 발색 단백질 에네디안 항생제 발색단), 아클라시노신, 액티노마이신, 오프라이신, 아자세린, 블레오마이신, 캄티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 이소루비신, 이다루비신, 마르첼로마이신, 미토마이신 C와 같은 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 퀴라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 메토크세이트 및 5-플루오로 우라실 (5-FU)과 같은 항-대사 물질; 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록시리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스타놀, 테스토라톤; 아미글테이מיד, 미토탄인, 트리로스테인과 같은 항-부신제 엽산 보충제,

예컨대 프롤린 산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 에닐라실; 암사크린; 베스트라 부실; 비산트렌; 에다트랙세이트; 디포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 질산염; 하이드록시우레아; 렌티나; 로니다이닌 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사 미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나멧; 피라루비신; 로스옥산트론; 포도 필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Ore.); 라자옥산; 리조신; 시조푸란; 스피로마니움; 테누아손산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트 리코테센 (특히 T-2 독소, 베트라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토 브로니톨; 미톨락톨; 피보브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (크 레모포어-프리), 파클리탁셀의 알부민-엔지니어링된 나노 입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 독세탁셀; sanofi-Aventis); 클로람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 에토 포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다 트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억 제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로미틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 그리고 상기 중 임의의 것의 약학 적으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0716] 화학요법제는 또한 다음을 포함한다: (i) 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)와 같은 종 양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예를 들어 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목 시펜시트레이트 포함), 탈록펜, 드롤록시펜, 요오드옥시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 FARESTON®; (ii) 예를 들어, 4 (5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메 게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer)과 같은 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아 로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 포르메스타니, 페이드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis) 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프로라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테린, 메드록시 프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸 베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산, 펜레티나이드 및 트룩사시타빈 (1,3-디옥 솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고 뉴 클레오티드, 특히 비정상 세포 증식에 관련된 신호 경로, 예를 들어 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras에서 유전자의 발 현을 억제하는 것; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, ANGIOZYME® 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예를 들어 유전자 요법 백신, 예를 들어 ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX®; 그리고 (ix) 상기 중 임의의 것의 약학적 으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0717] 화학요법제는 또한 알렘투주맵 (Campath), 베바시주맵 (AVASTIN®, Genentech); 세룩시맵 (ERBITUX®, Imclone); 파니투주맵 (VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맵 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맵 (OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맵 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맵 (Bexxar, Corixa), 항체 약물 접합체, 켄투주맵 오조가미신 (MYLOTARG®, Wyeth)을 포함하고, 상기한 바와 같은 항체를 포함한다. 본 발 명의 화합물과 조합된 제제로서 치료제로서의 치료 가능성을 갖는 추가의 인간화된 단일 클론 항체는 다음을 포 함한다: 아폴리주맵, 아젤리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵, 머탄신, 칸투주맵, 머탄신, 세텔리주맵, 세르톨리주맵, 페글, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에클리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 얼리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 켄투주맵, 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린 투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 니볼루맵, 놀로비주맵, 누마 비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙투시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 칼리비주 맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 투코투주맵 셀 모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 우스테키누맵, 비실리주맵, 및 인터루킨-12 p40 단백질을 인 식하도록 유전자 변형된 재조합 독점적으로 인간 서열의 전장 IgG.sub.1. lamda. 항체인 항-인터루킨-12 (ABT- 8744695, Wyeth Research 및 Abbott Laboratories).

[0718] 화학 치료제는 또한 다음을 포함한다: EGFR 억제제를 포함하는 "티로신 키나제 억제제"; 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 Mubritonib (TAK165, Takeda); CP-724.714, (Arx Medchem BV, ErbB2 수용체 티로신 키 나제의 경구 선택적 억제제); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 다를 억제하는 EKB- 569 (Wyeth로부터 입수 가능함)와 같은 이중-HER 억제제; 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline으로부터 입

수), 경구 HER2 및 EGFR 티로신키나제 억제제; PKI-166 (Novartis에서 이용 가능); 팬-HER 억제제, 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 신호 전달을 억제하는 ISIS Pharmaceuticals로부터 입수 가능한 안티센스제 ISIS-5132와 같은 Raf-1 억제제; 비-HER 표적화된 TK 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline에서 이용 가능); 다중 표적화된 티로신 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 입수); VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 입수); MAPK 세포 외 조절 키나제 1 억제제 CI-1040 (Pharmacia로부터 입수 가능); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로 [2,3-d] 피리미딘; 커큐민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노) 프탈이미드); 니트로티오펜 잔기를 함유하는 트리포스틴; 안티센스 분자 (예를 들어, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (미국 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (미국 특허 번호 5,804,396); 아피니타 (ISIS 3521; Isis/Lilly); PKI166 (Novartis); 세맥시닙 (Pfizer); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (sirolimus, RAPAMUNE®); 또는 다음 특허 공보 중 어느 하나에 기술된 바와 같음: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca). 티로신 키나제 억제제는 또한 다음을 포함한다: 엘로티닙 (Tarceva®), 제피티닙 (Iressa®), 다사티닙 (Sprycel®), 닐로티닙 (Tasigna®), 크리조티닙 (Xalkori®), 톡솔리티닙 (Jakafi®), 베무라페닙 (Zelboraf®), 반데타닙 (Caprelsa®), 파조파닙 (Votrient®), 아파티닙, 알리세르티, 아무바티닙, 악시티닙, 보수티닙, 브리바닙, 카네르티닙, 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 단누세르티, 도비티닙, 프레티닙, 가네테스닙, 이브루티닙, 이니파닙, 렌바티닙, 리니파닙, 린시티닙, 마시티닙, 모멜로티닙, 모테사닙, 네라티닙, 니라파닙, 오프로조닙, 올라파닙, 픽틸리닙, 포나티닙, 퀴자르티닙, 레고라페닙, 리고세르티, 루카파닙, 사라카티닙, 사리테닙, 탄두티닙, 타소시티닙, 텔라티닙, 티반티닙, 티보자닙, 토파시티닙, 트라메티닙, 벨리파닙, 비스모데닙, 볼라세리닙, 코비메티닙 (Cotellic®), 및 기타.

[0719] 화학요법제는 또한 다음을 포함한다: 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 시클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 암피포스틴, 삼산화 비소, 아스파라기나제, BCG 라이브, 베바쿠지맙, 백사로텐, 클라드리빈, 클로파리빈, 다르베포에틴 알파, 데니루킨, 텍스라족산, 에포에틴 알파, 엘티닙, 필그라스탐, 히스트롤 린 아세테이트, 이브루티모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도마이드, 레바미솔, 메스나, 메톡살렌, 낸드롤론, 네라라빈, 노페투마맙, 오프렐베킨, 팔시페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스탐, 페메트렉세드 디소듐, 플리카마이신, 포피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라노스탐, 테모졸로마이드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트 및 졸레드론산, 및 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0720] 화학요법제는 또한 다음을 포함한다: 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍스코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오로노니드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로 메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타졸-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니딘 아세테이트; 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 그의 D-이성질체 형태 (feG)와 같은 면역 선택적 항-염증성 펩티드 (ImSAID) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스제 가령 아자티오프린, 시클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실라민, 금염, 하이드록시클로로퀸, 클레루노이미노사이클린, 설파살라진, 중앙 괴사 인자 알파 (TNF 알파) 차단제, 예를 들어 에타너셉트 (Enbrel), 인플릭시맙 (Remicade), 아달리무맙 (1-Iumira), 세르톨리주맙 페골 (Cimzia), 골리무맙 (Simponi), 아나킨라 (Kineret)와 같은 인터루킨 1 (IL-1) 차단제, 아바타셉트 (Orencia)와 같은 T 세포 공동자극 차단제, 토실리주맙 (ACTEMERA®)와 같은 인터루킨 6 (IL-6) 차단제; 레브리키주맙과 같은 인터루킨 13 (IL-13) 차단제; 론탈리주맙과 같은 인터페론 알파 (IFN) 차단제; rhuMAb Beta7와 같은 베타 7 인테그린 차단제; Anti-M1 프라임과 같은 IgE 경로 차단제; 분비된 동종 삼량체 LTa3 및 막 결합된 이종삼량체 LTa1/132 차단제, 예컨대 항-림포톡신 알파 (LTa); 티오플라틴, PS-341, 페닐 부티레이트, ET-18-OCH₃ 또는 파메실 트랜스페라제 억제제와 같은 기타 연구 물질 (L-739749, L-744832); 케르세틴, 레스베라트롤, 피카탄올, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베틀린산 및 이들의 유도체와 같은 폴리페놀; 클로로퀸과 같은 자가포식 억제제; 텔타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베틀린산; 아세틸 캄프토테신, 스코

포랙틴 및 9-아미노캄프토테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 클로드로네이트 (예: BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티트로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 파미드로네이트 (AREDIA®), 킬루드로네이트 (SKELID®)와 같은 비스포스포네이트 또는 리세드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); THERATOPE® 백신과 같은 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예: 셀레코시브 또는 에토리콕시브), 프로테오솜 억제제 (예: PS341); CCI-779; 티피파닙 (R11577); 오라닙, ABT510; 오블리마르센 나트륨 (GENASENSE) 픽산트론과 같은 Bcl-2 억제제; 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 로나파미브 (SCH 6636, SARASAR™); 그리고 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 병용 요법에 대한 약어인 CHOP와 같은 상기 둘 이상의 조합; 그리고 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™)을 사용한 치료 요법의 약자인 FOLFOX.

[0721] 화학요법제는 또한 다음을 포함한다: 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP) 억제제: 올라파립 (Lynparza®), 루카브립 (Rubraca®) 니라파립 (Zejula®), 탈조파립 (Talzenna®).

[0722] 본원에 기재된 화학식 I'의 화합물 또는 임의의 화학식의 다른 제제와의 효과적인 조합은 조합의 전임상 및 임상 시험을 통해 확인될 수 있으며, 질환 유형 및 발달 단계, 환자전체 건강 상태, 약제의 독성 및 부작용 등을 비롯한 많은 요인에 의존할 것이다.

[0723] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 암과 같은 질환의 치료를 위해 본원에 개시된 임의의 키나제 억제제와의 병용 요법에 사용될 수 있다. 예시적인 키나제 억제제는 이마티닙, 바리시티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 소라페닙, 다사티닙, 수니티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 피르페니돈, 파조파닙, 크리조티닙, 베무라페닙, 반데타닙, 토크소리티닙, 악시티닙, 보수티닙, 레고라페닙, 토파시티닙, 카보잔티닙, 포나티닙, 트라메티닙, 다브라페닙, 아파티닙, 이브루티닙, 세리티닙, 이텔라리십, 닌테타닙, 팔보시클립, 렌바티닙, 코비메티닙, XL-147, XL-765, XL-499 및 XL-880. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 HSP90 억제제 (예를 들어, XL888), 간 X 수용체 (LXR) 조절제, 레티노이드 관련 고아 수용체 감마 (RORγ) 조절제, CK1 억제제, CK1-α 억제제, Wnt 경로 억제제 (예를 들어, SST-215), 또는 미네랄 코르티코이드 수용체 억제제 (예를 들어, 에스사세레논 또는 XL-550)와 조합하여 본원에 개시된 질환, 예컨대 암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0724] 일부 구체예에서, 암의 치료를 위해, 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 PD-1의 억제제 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 단일 클론 항체 또는 항-PD-L1 모노클로날 항체, 예를 들어, 니볼루맙 (Opdivo), 펠트롤리주맙 (Keytruda, MK-3475), 아테졸리주맙, 아벨루맙, AMP-224, AMP-514, PDR001, 두발루맙, 피딜리주맙 (CT-011), CK-301, BMS 936559 및 MPDL3280A; CTLA-4 억제제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맙 (Yervoy) 및 트레멜리무맙; 그리고 포스포티딜세린 억제제, 예를 들어 바비톡시맙 (PGN401); 사이토카인에 대한 항체 (IL-10, TGF-β 등); 다른 항암제, 예를 들어 세미플리맙과 조합하여 사용될 수 있다.

[0725] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 암 치료를 위한 백신 접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 백신과 병용하여 병원체, 독소 및 자기 항원에 대한 면역 반응을 자극할 수 있다. 이러한 치료적 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 종래의 백신이 완전히 효과적이지 않은 병원체를 포함한다. 이들은, 비제한적으로, HIV, 간염 (A, B, & C), 인플루엔자, 헤르페스, 편모충, 말라리아, 리슈만편모충, 황색포도구균, 녹농균을 포함한다.

[0726] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 PARP의 억제제, 예를 들어, 올라파립 (Lynparza®), 루카브립 (Rubraca®) 니라파립 (Zejula®), 탈조파립 (Talzenna®)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0727] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본원에 개시된 화합물 또는 이의 염 및 추가의 하나 이상의 추가 치료제 (상기 기술된 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 조성물에서)의 양은 치료되는 주제 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화된다.

[0728] 추가의 치료제 및 본원에 개시된 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가의 치료제의 양은 그 치료제만을 사용하는 단일 요법에서 요구되는 것보다 적을 수 있거나, 더 적은 용량이 사용되는 경우 환자에 대한 부작용이 더 적을 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 조성물에서 추가 치료제의 0.01-10,000 μg/kg 체중/일의 용량이 투여될 수 있다.

[0729] 표지된 화합물 및 분석법 방법

- [0730] 본 발명의 또 다른 양상은 인간을 포함하는 조직 샘플에서 TAM 키나제를 국제화 및 정량화하고, 표지된 화합물의 억제 결합에 의해 TAM 키나제 리간드를 확인하기 위한 영상화 기술뿐만 아니라 시험관 내 및 생체 내 모두에서 검정에 유용한 본 발명의 표지된 화합물 (방사성 표지, 형광 표지 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지된 화합물을 함유하는 TAM 키나제 분석법을 포함한다.
- [0731] 본 발명은 본 발명의 동위 원소-표지된 화합물을 추가로 포함한다. "동위 원소적으로" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 (즉, 자연 발생) 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 방사성 핵종은 비제한적으로 ^2H (또한 중수소에 대해 D로 기재), ^3H (삼중수소에 대해 T로 기재), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 및 ^{131}I 을 포함한다. 본 발명의 방사성 표지된 화합물에 포함된 방사성 핵종은 그 방사성 표지된 화합물의 특정 적용에 의존할 것이다. 예를 들어, 시험관 내 메탈로프로테아제 표지 및 경쟁 분석의 경우, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , 또는 ^{35}S 를 포함하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-이미징 애플리케이션의 경우 ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용하다.
- [0732] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 하나 이상의 방사성 핵종을 포함하는 화합물인 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, 방사성 핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S , 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0733] 본 발명은 방사성 동위 원소를 본 발명의 화합물에 혼입시키기 위한 합성 방법을 추가로 포함할 수 있다. 방사성 동위 원소를 유기 화합물에 혼입하는 합성 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 당업자는 본 발명의 화합물에 적용 가능한 방법을 쉽게 인식할 것이다.
- [0734] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지된 새로 합성되거나 식별된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 표지의 추적을 통해 TAM 키나제와 접촉할 때 농도 변화를 모니터링함으로써 TAM에 결합하는 능력에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 시험 화합물 (표지된)은 TAM 키나제 (즉, 표준 화합물)에 결합하는 것으로 알려진 다른 화합물의 결합을 감소시키는 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, 시험 화합물이 TAM 키나제에 결합하기 위해 표준 화합물과 경쟁하는 능력은 그의 결합 친화력과 직접적으로 관련된다. 반대로, 일부 다른 스크리닝 분석에서, 표준 화합물은 표지되고 시험 화합물은 표지되지 않았다. 따라서, 표준 화합물과 시험 화합물 사이의 경쟁을 평가하기 위해 표지된 표준 화합물의 농도를 모니터링함으로써, 시험 화합물의 상대 결합 친화성이 확인된다.
- [0735] **합성**
- [0736] 본 발명의 화합물은 하기 기재된 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), 또는 Bachem (Torrance, Calif.)과 같은 상업적 공급 업체로부터 입수할 수 있거나 또는 문헌 가령 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)에 따라서 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 예시하는 것일 뿐이며, 이러한 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있으며 본 개시 내용을 언급 한 당업자에게 제안될 것이다. 반응의 출발 물질 및 중간체는 원한다면 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 사용하여 특성화될 수 있다.
- [0737] 반대로 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 대기압 및 약 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 약 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 보다 바람직하게는 약 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 약 $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, 가장 바람직하게는 약 실온 (또는 주변 온도), 예를 들어 약 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 수행된다. 달리 언급되지 않는 한 (수소화의 경우와 같이), 모든 반응은 질소 분위기 하에서 수행된다.
- [0738] 본원에 개시되고 청구된 화합물은 그 구조에서 비대칭 탄소 원자 또는 4 차화된 질소 원자를 가지며, 단일 입체 이성질체, 라세미체, 또는 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 본원에 기술된 합성을 통해 제조될 수 있다. 화합물은 또한 기하학적 이성질체로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 단일 입체 이성질체, 라세미

체 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에있는 것으로 의도된다.

[0739] 본 발명의 일부 화합물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 케톤 또는 알데히드가 존재하는 경우, 분자는 에놀 형태로 존재할 수 있으며; 아마이드가 존재하는 경우, 분자는 이미드산으로서 존재할 수 있고; 엔아민이 존재하는 경우, 분자는 이민으로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변 이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0740] 라세미 혼합물 또는 입체 이성질체의 비-라세미 혼합물로부터 단일 입체 이성질체의 제조 및/또는 분리 및 분리 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 광학 활성 (R)-및 (S)-이성질체는 키랄 신포닉 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 거울상 이성질체 (R- 및 S- 이성질체)는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체 염 또는 착물의 형성; 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체 유도체의 형성을 통해; 하나의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체-특이적 시약, 예를 들어 효소 산화 또는 환원과의 선택적 반응에 이어서 변형 및 비-변형 거울상 이성질체의 분리; 또는 키랄 환경, 예를 들어 키랄 리간드가 결합된 실리카와 같은 키랄 지지체 또는 키랄 용매의 존재 하에서 기액 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 원하는 거울상 이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 다른 화학 물질로 전환되는 경우, 원하는 거울상 이성질체 형태를 유지시키기 위해 추가 단계가 필요할 수 있음을 이해할 것이다. 대안적으로, 특정 거울상 이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 거울상 이성질체상에서 다른 비대칭 변환에 의해 전환함으로써 합성될 수 있다. 특정 거울상 이성질체가 농축된 거울상 이성질체의 혼합물의 경우, 주요 성분 거울상 이성질체는 재결정화에 의해 (수율 손실과 함께) 추가로 농축될 수 있다.

[0741] 또한, 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태로 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적상 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

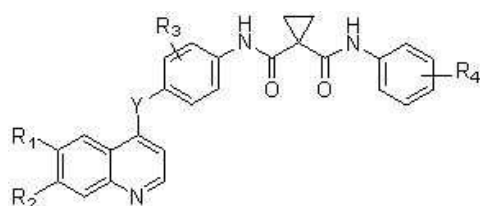
[0742] 본 발명의 방법은 반연속 또는 연속 공정, 보다 바람직하게는 연속 공정으로서 수행될 수 있다.

[0743] 달리 지시되지 않는 한, 전술한 바와 같은 본 발명은 용매 또는 둘 이상의 용매의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다. 특히, 용매는 수성 또는 유기 용매, 예컨대 에테르-유사 용매 (예: 테트라 히드로 푸란, 메틸 테트라 히드로 푸란, 디이소프로필 에테르, t-부틸메틸 에테르 또는 디부틸 에테르), 지방족 탄화수소 용매 (예: 헥산, 헵탄 또는 펜탄), 포화 지환족 탄화수소 용매 (예: 시클로헥산 또는 시클로 펜탄), 또는 방향족 용매 (예: 톨루엔, o-, m-, 또는 p-크실렌 또는 t-부틸-벤젠) 또는 이들의 혼합물이다.

[0744] 본원에 명시적으로 개시된 합성 경로를 갖지 않는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있거나 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다.

[0745] 공정

[0746] 한 양상은 화학식 I의 화합물:

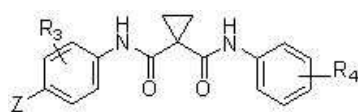


[0747]

[0748] I

[0749] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 공정을 제공하고, 다음을 포함한다:

[0750] 반응시키는 단계 화학식 II의 화합물:

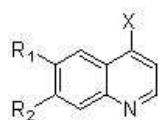


[0751]

[0752] II

[0753] 여기서 Z는 NH₂, SH, 및 OH로 이루어진 그룹으로부터 선택됨;

[0754] 을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계:



[0755]

[0756] III

[0757] 여기서 X는 이탈기;

[0758] R₁는 -H, -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 -(SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0759] 여기서 R₁는 -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 -(SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, R₂는 -H, 할로, -NR₅R₆, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시이고;

[0760] 여기서 R₁는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시일 때, R₂는 -CO-NR₅R₆, 또는 -CO₂R₇;

[0761] 또는 R₁ 및 R₂는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0762] R₃는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, -CN, 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0763] R₄는 -H 또는 할로;

[0764] 는 할로; 그리고 (C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 기로 임의로 치환되고, 여기서 "~~~~"는 부착점을 나타내고;

[0765] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시;

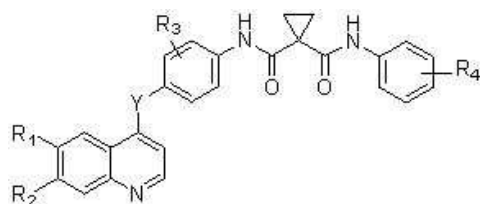
[0766] R₇는 -H 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬

[0767] R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬; 또는

[0768] R₈ 및 R₉는 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 그리고

[0769] Y는 O, S, SO, SO₂, NH, 및 N-((C₁-C₆) 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0770] 또다른 양상은 화학식 I의 화합물:

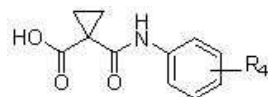


[0771]

[0772] I

[0773] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 공정을 제공하고, 다음을 포함한다:

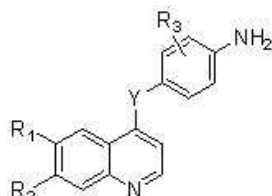
[0774] 화학식 IV의 화합물:



[0775]

[0776] IV

[0777] 을 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계:



[0778]

[0779] V

[0780] R₁는 -H, -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 (SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0781] 여기서 R₁는 -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 -(SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, R₂는 -H, 할로, -NR₅R₆, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시이고;

[0782] 여기서 R₁는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시일 때, R₂는 -CO-NR₅R₆, 임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 -CO₂R₇;

[0783] 또는 R₁ 및 R₂는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0784] R₃는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, -CN, 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0785] R₄는 -H 또는 할로;

[0786]  는 할로, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 기로 임의로 치환되고, 여기서 "~~~~"는 부착점을 나타내고;

[0787] R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시;

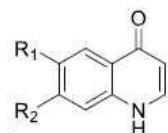
[0788] R₇는 -H 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬;

[0789] R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬; 또는

[0790] R₈ 및 R₉는 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 그리고

[0791] Y는 O, S, SO, SO₂, NH, 및 N-(C₁-C₆ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

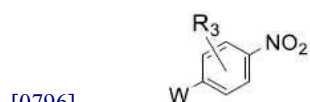
[0792] 하나의 구체예에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 VI의 화합물:



[0793]

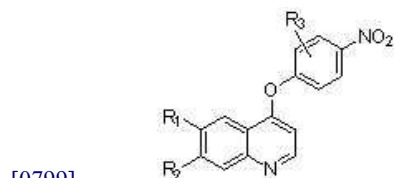
[0794] VI

[0795] 을 화학식 VII의 화합물과 반응시켜:



[0797] VII

[0798] 화학식 VIII의 화합물을 형성하는 단계:



[0800] VIII

[0801] 및 화학식 VIII의 화합물을 환원시켜 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되고

[0802] 여기서:

[0803] R₁는 -H, -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 -(SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0804] 여기서 R₁는 -CN, -CO-NR₅R₆, -CO₂R₇, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬, 임의로 치환된 (C₃-C₆) 헤테로시클로알킬, -SO₂NR₈R₉, 및 -(SO₂)-(C₁-C₆) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, R₂는 -H, 할로, -NR₅R₆, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시이고;

[0805] 여기서 R₁는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, 또는 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알콕시일 때, R₂는 -CO-NR₅R₆, 또는 -CO₂R₇;

[0806] 또는 R₁ 및 R₂는 자신들이 부착된 원자와 함께 결합하여 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

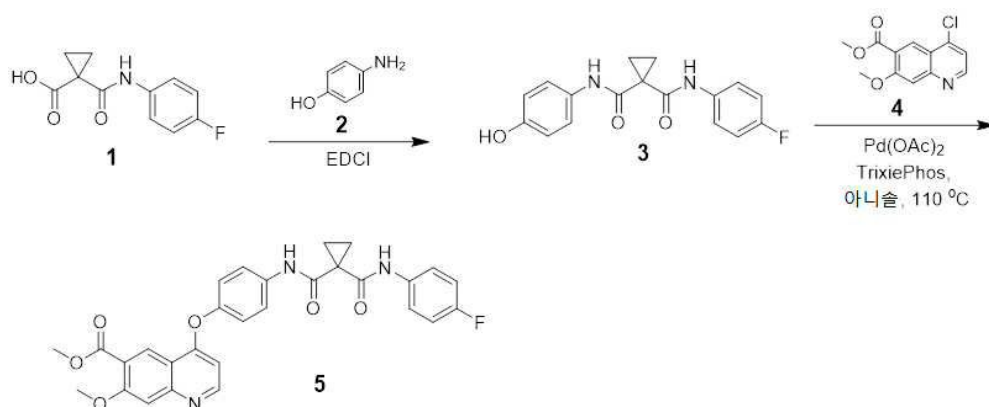
[0807] R₃는 -H, 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, -CN, 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

[0808] W는 할로이다.

[0809] 하기 실시예는 추가의 설명을 위해 제공되며 청구된 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0810] **실시예**

[0811] **실시예 1: 메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (5)**



[0812]

[0813]

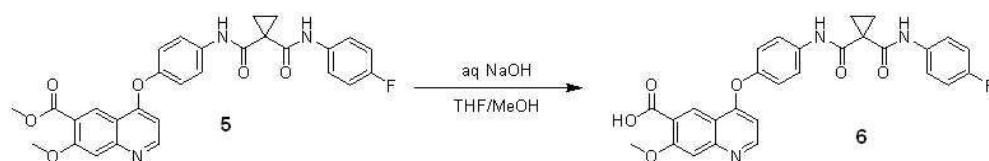
N-(4-플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (3): 디메틸 아세트아미드 (DMA) (60 mL) 내 화합물 1 (10 g, 44.80 mmol, 1 eq) 및 화합물 2 (5.87 g, 53.8 mmol, 1.2 eq)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 염산 (EDCI) (10.31 g, 53.8 mmol, 1.2 eq)을 추가했다. 혼합물을 20 °C에서 반응이 완료될 때까지 강하게 교반했다. 혼합물을 수성 (aq) 포화 NaHCO₃ (400 mL) 내로 붓고 EtOAc (4 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl (100 mL)로 세척하고, 무수 (무수) Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 화합물 3 (21 g, 미정제) (50% 순도)을 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (t, 2H) 6.68 (d, 2H), 1.42 (s, 4H); C₁₇H₁₅FN₃O₃에 대한 MS (EI), 실험치 314.9 (MH⁺).

[0814]

메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (5): 아니솔 (50 mL) 내 화합물 3 (5.99 g, 9.5 mmol, 1.2 eq), 화합물 4 (2 g, 8.0 mmol, 1.0 eq), Pd(OAc)₂ (89 mg, 397.4 μmol, 0.05 eq), *rac*-2-(디-*tert*-부틸포스포노)-1,1'-비나프틸 (TrixiePhos, 316.71 mg, 794.7 μmol, 0.1 eq), 및 K₃PO₄ (2.53 g, 11.9 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 110 °C에서 2 시간 (h) 동안 질소 대기 하에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (1:1 석유 에테르:EtOAc 내지 20:1 EtOAc:MeOH)에 의해 정제했다. 화합물 5을 수득했다 (2.6 g, 61.8% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H); C₂₉H₂₄FN₃O₆에 대한 MS (EI), 실험치 530.0 (MH⁺).

[0815]

실시예 2: 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (6)



[0816]

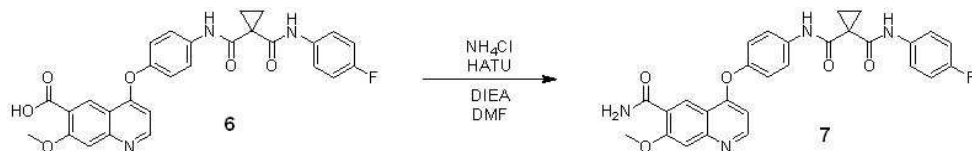
[0817]

4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (6): 테트라하이드로퓨란 (THF) (15 mL) 및 MeOH (15 mL) 내 화합물 5 (1.8 g, 3.4 mmol, 1 eq)의 용액에 2 M aq NaOH (7 mL, 4.1 eq)을 추가했다. 혼합물을 6-13 °C에서 4 h 동안 교반했다. 혼합물을 1 M aq HCl로 대략 8의 pH로 조정하고 농축시켜 용매를 제거했다. 물 (50 mL)을 추가하고, 혼합물을 1 M aq HCl로 대략 6의 pH로 조정했다. 생성된 침전물을 여과하고, 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다. 화합물 6을 수득했다 (1.7 g, 97.0% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H) 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); C₂₈H₂₂FN₃O₆에 대한 MS (EI), 실험치 516.1 (MH⁺).

[0818]

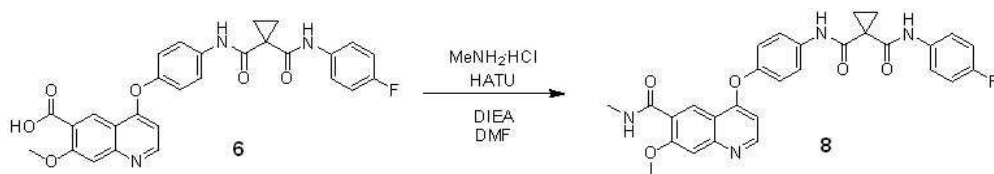
실시예 3: 1-N-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복

스아미드 (7)



1-N-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (7): 디메틸포름아미드 (DMF) (10 mL) 내 화합물 **6** (350 mg, 679.0 μmol , 1 eq), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (388 mg, 1.0 mmol, 1.5 eq), 및 디이소프로필에틸아민 (디EA 또는 DIPEA) (352 mg, 2.7 mmol, 474 μL , 4.0 eq)의 용액을 6-10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 h 동안 교반했고, 이후 NH_4Cl (73 mg, 1.4 mmol, 2.0 eq)을 부가하고, 혼합물을 6-10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 부가적 17 h 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 생성된 여과액을 농축시키고 prep HPLC에 의해 정제했다 (칼럼: Waters Xbridge 150mm*25mm*5 μm , 구배: 32-62%의 10 mM aq NH_4HCO_3 내 아세토니트릴, 유속: 25mL/min). 화합물 **7**을 수득했다 (90.1 mg, 25.8% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, 1H) 7.86 (br s, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 515.1 (MH $^+$).

실시예 4: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (8)



1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (8): DMF (10 mL) 내 화합물 **6** (300 mg, 582.0 μmol , 1 eq), HATU (332 mg, 873.2 μmol , 1.5 eq), 및 DIEA (301 mg, 2.3 mmol, 406 μL , 4 eq)의 용액을 6-10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 h 동안 교반했다. 메탄아민 염산 (79 mg, 1.2 mmol, 2.0 eq)을 부가하고, 혼합물을 6-10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 17 h 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 생성된 여과액을 prep HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Waters Xbridge 150mm*25mm*5 μm , 구배: 33-63%의 10 mM aq NH_4HCO_3 내 아세토니트릴, 유속: 25mL/min). 화합물 **8**을 수득했다 (105.4 mg, 34.3% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, 3H) 1.47 (s, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 529.1 (MH $^+$).

다음 화합물을 실시예 4에서 화합물 **8**와 유사한 방법으로 제조했다:

1-N-[4-[6-(에틸카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (9): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (br t, 1H), 7.78 (br d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.15 (t, 3H).; $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 543.2 (MH $^+$).

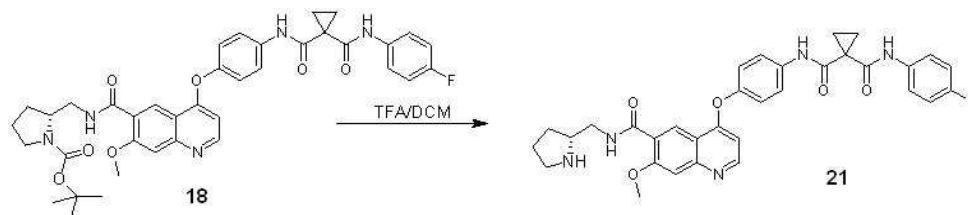
1-N-[4-[6-[2-(디메틸아미노)에틸카바모일]-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (10): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.70 (s, 4H); $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 586.2 (MH $^+$).

- [0827] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-피페리딘-1-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (11): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.38 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.70-1.65 (m, 8H), 1.51 (s, 2H); $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 626.3 (MH+).
- [0828] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-모르폴린-4-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (12): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.79 (t, 4H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.70 (d, 4H); $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI), 실험치 628.3 (MH+).
- [0829] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (13): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.36-5.27(m, 1H), 5.06 (t, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.17 (s, 3H), 1.71 (s, 4H); $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI), 실험치 571.2 (MH+).
- [0830] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (14): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 4H); $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 584.9 (MH+).
- [0831] 1-N-[4-[6-(아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (15): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.49 (td, 9.2 Hz, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.08-3.98 (m, 5H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H); $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 554.8 (MH+).
- [0832] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (16): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI), 실험치 571.0 (MH+).
- [0833] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (17): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.46 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6$ 에 대한 MS (EI), 실험치 545.1 (MH+).
- [0834] *t*-부틸 (R)-2-((4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복스아미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-카복스아미도)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (18): $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_7$ 에 대한 MS (EI), 실험치 698.3 (MH+).
- [0835] *t*-부틸 (S)-2-((4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복스아미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-카복스아미도)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (19): $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_7$ 에 대한 MS (EI), 실험치 698.3 (MH+).
- [0836] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(하이드록시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 염산 (20): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.97-

8.88 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.48 (d, 4H); $C_{28}H_{23}FN_4O_6$ 에 대한 MS (EI), 실험치 531.0 (MH⁺).

[0837]

실시예 5: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[[[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (21)



[0838]

[0839]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[[[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (21): 디클로로메탄 (DCM) (3 mL) 내 화합물 18 (67 mg, 96.0 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (TFA; 1 mL)을 한 번에 30 °C에서 부가했다. 혼합물을 30 °C에서 0.5 h 동안 교반했고, 이후 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Waters Xbridge 150*25*5 μ m; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-아세토니트릴 (ACN)];B%: 50%) 화합물 21을 얻었다 (24.4 mg, 42.5% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52-9.35 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.42 (br t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.69 (td, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.01-1.79 (m, 8H), 1.58-1.45 (m, 1H); $C_{33}H_{32}FN_5O_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 598.3 (MH⁺).

[0840]

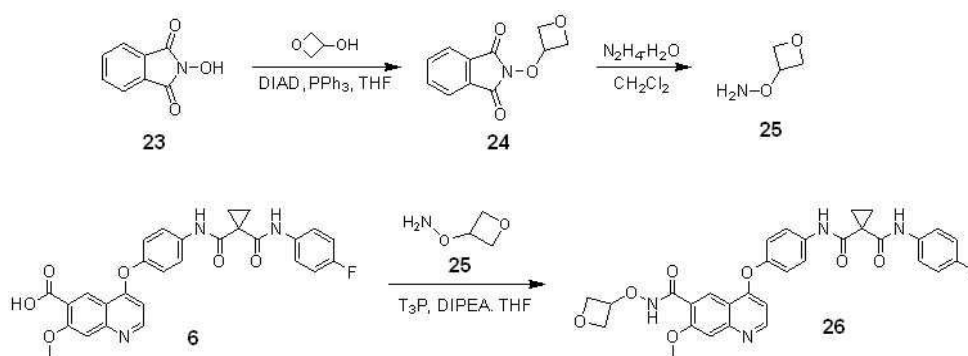
다음 화합물을 실시예 5에서 화합물 18을 화합물 21로 전환시키기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 19로부터 제조했다:

[0841]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[[[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (22): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.7-7.67 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 1H); $C_{33}H_{32}FN_5O_5$ 에 대한 MS (EI), 실험치 598.3 (MH⁺).

[0842]

실시예 6: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일옥시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (26)



[0843]

[0844]

2-(옥세탄-3-일옥시)이소인돌린-1,3-디온 (24): THF (30 mL) 내 화합물 23 (1.32 g, 8.1 mmol, 1.2 eq) 및 옥세탄-3-올 (500 mg, 6.8 mmol, 1 eq)의 용액에 PPh_3 (3.54 g, 13.5 mmol, 2 eq) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD) (2.81 g, 13.9 mmol, 2.7 mL, 2.1 eq)을 조금씩 0 °C에서 부가했다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 15 h 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 혼합물을 실리카겔로 농축시키고 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제했다 (석유 에테르 내 0 내지 대략 70% EtOAc 구배). 생성된 잔사를 동일 용매 시스템을 사용하여 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 제 2 정제로 처리하여 화합물 24를 얻었다 (300 mg, 10.14% 수율, 50% 순도). 다음에 대한 MS (EI): $C_{11}H_9NO_4$, 실험치 219.8 (MH⁺).

[0845] 0-(옥세탄-3-일)하이드록실아민 (25): DCM (5 mL) 내 화합물 24 (280 mg, 1.3 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (95.92 mg, 1.9 mmol, 93.13 μL , 1.5 eq)을 0 °C에서 부가했고, 생성된 혼합물 1 h 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. 혼합물을 여과하고 DCM (5 mL)로 세척하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제 화합물 25 (150 mg)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

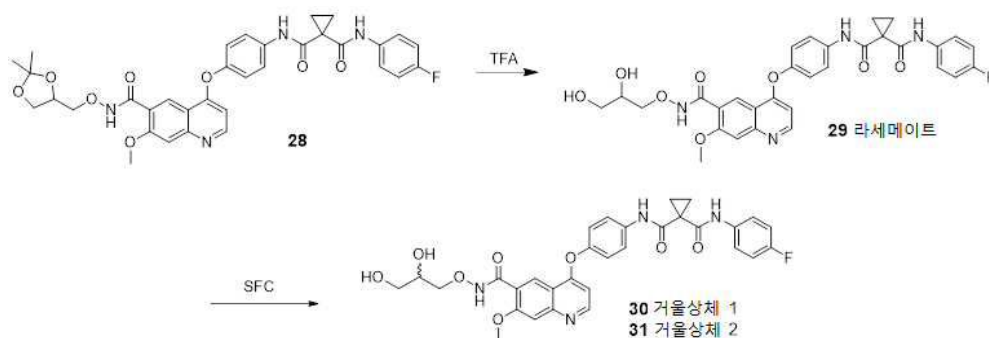
[0846] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일옥시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (26): THF (3 mL) 내 화합물 6 (100 mg, 194.0 μmol , 1 eq) 및 화합물 25 (20.74 mg, 232.8 μmol , 1.2 eq)의 용액에 프로필포스포산 무수물 (T_3P) (185.17 mg, 582.0 μmol , 173.06 μL , 3 eq) 및 DIEA (75.22 mg, 582.0 μmol , 101.37 μL , 3 eq)을 부가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 10 h 동안 교반했다. 혼합물을 농축시켰고, 생성된 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5 μm ; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 25%-65%, 10min) 화합물 26을 얻었다 (5.3 mg, 4.66% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64 - 7.86 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.07 - 5.09 (m, 1H), 4.73 - 4.76 (m, 2H), 4.63 - 4.66 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_7$, 실험치 587.1 (MH+).

[0847] 다음 화합물을 실시예 6의 마지막 단계에서 화합물 6으로부터 화합물 26을 형성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 6로부터 제조했다:

[0848] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(2-하이드록시메톡시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (27): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.47 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_7$, 실험치 575.1 (MH+).

[0849] N-(4-((6-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (28). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_8$, 실험치 645.0 (MH+).

[0850] 실시예 7: 1-N-[4-[6-(2,3-디하이드록시프로폭시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 거울상체 1 (30) 및 2 (31)



[0851]

[0852] 1-N-[4-[6-(2,3-디하이드록시프로폭시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 라세메이트 (29): DCM (10 mL) 내 화합물 28 (300 mg, 465.37 μmol , 1 eq)의 용액에 TFA (53.06 mg, 465.37 μmol , 34.46 μL , 1 eq)을 부가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 10 h 동안 교반했다. 두 개의 부가적 분취량의 TFA 총 0.35 mL을 부가하고, 교반을 20 °C에서 총 다시 5 h 동안 계속하여 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔사를 prep-HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Agela DuraShell 150mm*25mm*5 μm ; 이동 상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 11%-51%, 10min) 화합물 29을 얻었다 (85 mg, 30.21%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, Hz, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 3.99-4.02 (m, 4H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.39-3.42 (m,

2H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{29}FN_4O_8$, 실험치 605.4 (MH⁺).

[0853]

1-N-[4-[6-(2,3-디하이드록시프로폭시카바모일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 거울상체 1 (30) 및 2 (31).

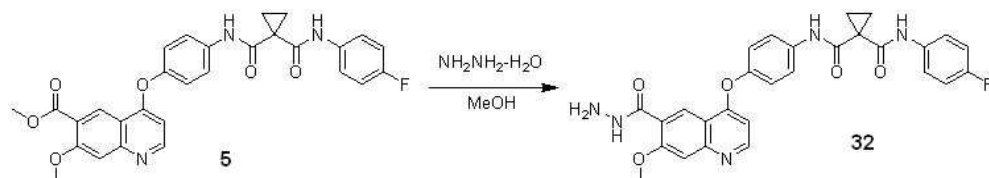
[0854]

라세미 화합물 29의 개별 거울상체 (85 mg, 140.59 μ mol, 1 eq)을 SFC를 사용하여 분리하여 (칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10 μ m); 이동 상: [0.1%NH₃H₂O IPA]:B%: 45%-45%, min) 화합물 30 (53.0 mg, 62.35%) 및 화합물 31 (21.3 mg, 25.06% 수율)을 얻었다. 화합물 30: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.99-4.03 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{29}FN_4O_8$, 실험치 605.3 (MH⁺).

화합물 31: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.00-4.04 (m, 4H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{29}FN_4O_8$, 실험치 605.0 (MH⁺).

[0855]

실시예 8: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(히드라진카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (32)



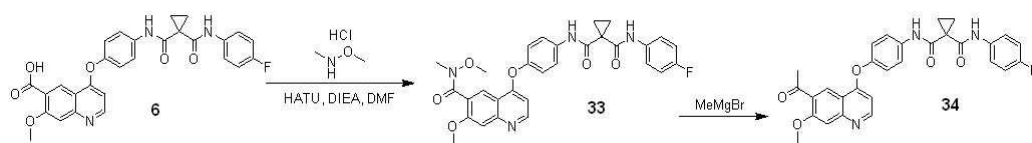
[0856]

[0857]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(히드라진카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (32): MeOH (5 mL) 내 화합물 5 (100 mg, 188.85 μ mol, 1 eq)의 용액에 NH₂NH₂·H₂O (28.36 mg, 566.56 μ mol, 27.54 μ L, 3eq)를 추가했다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 교반하고 이후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 MeOH (3 mL)로 트리츄레이션하고, 생성된 잔사를 여과하여 화합물 32을 얻었다 (56.6 mg, 53.77% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.62 (br d, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{24}FN_5O_5$, 실험치 530.2 (MH⁺).

[0858]

실시예 9: 1-N-[4-(6-아세틸-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (34)



[0859]

[0860]

N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((7-메톡시-6-(메톡시(메틸)카바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (33): DMF (3 mL) 내 화합물 6 (300 mg, 581.97 μ mol, 1 eq) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 염산 (170.30 mg, 1.75 mmol, 3 eq)의 용액에 HATU (442.57 mg, 1.16 mmol, 2 eq) 및 DIEA (225.65 mg, 1.75 mmol, 304.11 μ L, 3 eq)를 추가했다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 3 h 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고 물 (2 x 20 mL) 및 aq 포화 NaCl (20 mL)로 세척했다. 유기 상을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (ISCO®; 5 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 10 mL/min에서 용리액의 0 내지 대략 20% MeOH/DCM 구배) 화합물 33을 얻었다 (300 mg, 89.52% 수율. 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{27}FN_4O_6$, 실험치 559.2 (MH⁺).

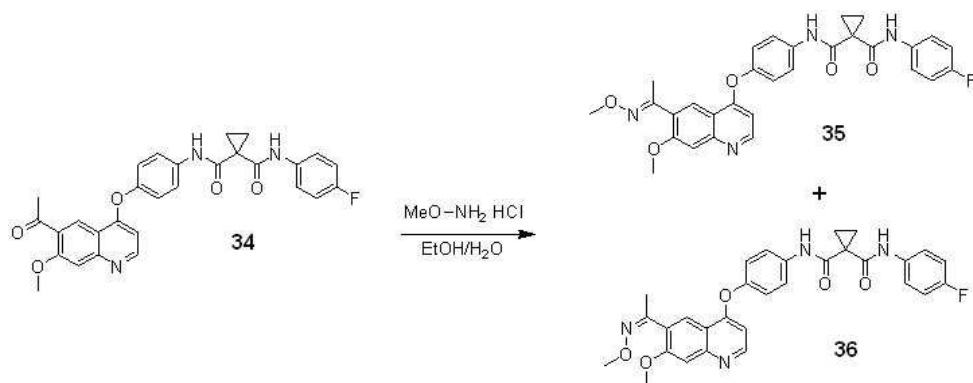
[0861]

1-N-[4-(6-아세틸-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (34): THF (5 mL) 내 화합물 33 (280 mg, 501.29 μ mol, 1 eq)의 용액에 MeMgBr (3 M, 1.67 mL, 10 eq)을 0 °C

에서 질소 대기 하에서 부가했다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 15 h 동안 교반하여 갈색 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물을 aq 포화 NH₄Cl (20 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 용리액의 0 4% MeOH/DCM 구배 @ 10 mL/min). 생성된 미정제 생성물을 추가로 정제하여 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 용리액의 0 내지 대략 60% EtOAc/석유 에테르 구배 @ 10 mL/min) 화합물 **34**을 얻었다 (190 mg, 73.81% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.16-1.72 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₄FN₃O₅, 실험치 536.1 (MH+Na)⁺.

[0862]

실시예 10: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(E)-N-메톡시-C-메틸탄소이미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (35) 및 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(Z)-N-메톡시-C-메틸탄소이미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (36)



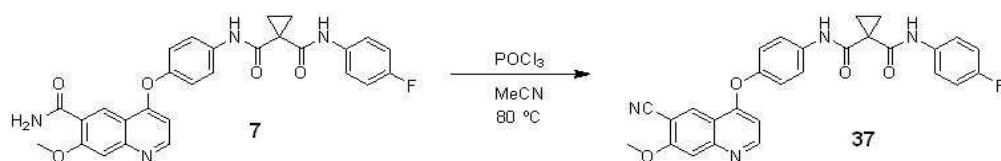
[0863]

[0864]

물 (2.5 mL) 및 EtOH (2.5 mL) 내 화합물 **34** (140 mg, 272.63 μmol, 1 eq)의 용액에 메톡시아민 염산 (45.54 mg, 545.26 μmol, 41.40 uL, 2 eq)을 부가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 2회 정제했다 (ISCO®; 4g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 용리액의 0 내지 대략 80% EtOAc/석유 에테르 구배 @ 10 mL/min). 화합물 **35** 및 **36**을 Z 및 E 이성질체의 혼합물로서 회수했다 (110 mg, 69.7% 수율)(다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₇FN₄O₅, 실험치 542.9 (MH+). Z 및 E 이성질체를 prep-HPLC에 의해 분리하여 (칼럼: Agela DuraShell 150mm*25mm*5 μm; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 47%-87%, 10min) 화합물 **35** (54.7 mg, 52.10% 수율) 및 화합물 **36**을 얻었다 (6.4 mg, 6.10% 수율). 화합물 **35**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 4H). 화합물 **36**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.48 (s, 4H).

[0865]

실시예 11: 1-N-[4-(6-시아노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (37)



[0866]

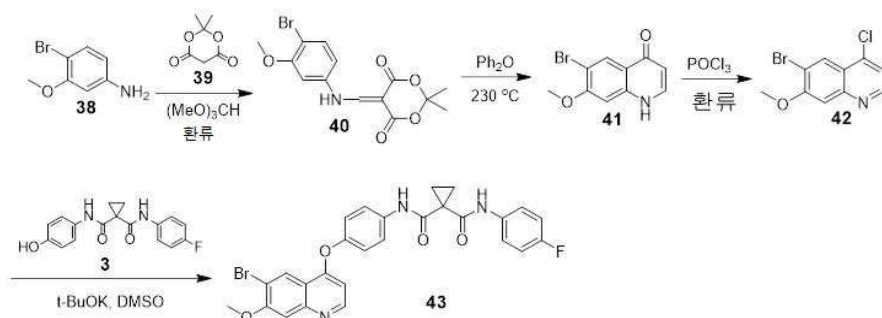
[0867]

1-N-[4-(6-시아노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (37): MeCN (10 mL) 내 화합물 **7** (200 mg, 379.12 μmol, 1 equiv)에 POCl₃ (7.78 g, 50.74 mmol, 4.72 mL, 134 equiv)을 부가했다. 혼합물을 80 °C에서 3 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키고 진공 하에서 건조시켰다. 잔사를 물 (5 mL)로 희석하고, pH를 aq Na₂CO₃로 8-9로 조정하고, 잔사를 DCM (3 x 20

mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 농축시키고 이후 진공 하에서 건조시켰다. 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **37**을 얻었다 (80.3 mg, 42.37% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.79-8.72 (m, 2H), 7.79 (br d, 2H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 497.1 (MH⁺).

[0868]

실시예 12: N-(4-((6-브로모-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (43)



[0869]

[0870]

5-(((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (40): 트리메톡시메탄 (25 mL, 228.04 mmol, 9.22 eq) 내 화합물 **39** (4.10 g, 28.46 mmol, 1.15 eq)을 환류까지 105 °C에서 1 h 동안 가열했다. 화합물 **38** (5 g, 24.75 mmol, 1 eq)을 이후 부가하고, 105 °C에서 다시 1 h 동안 환류를 계속했다. 생성된 현탁액을 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공 건조시켜 화합물 **40** (7.7 g, 87.4% 수율)를 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.24-11.20 (d, 1H), 8.62-9.59 (d, 1H), 7.57-7.54 (d, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

[0871]

6-브로모-7-메톡시퀴놀린-4(1H)-온 (41): 230 °C에서 Ph_2O (35 mL)에 화합물 **40** (7.7 g, 21.62 mmol, 1 eq)을 부가했고, 혼합물을 1 h 동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 헥산 (20 mL) 내로 붓고, 생성된 침전물을 여과하고 헥산으로 세척했다. 생성된 잔사를 진공 하에서 건조시켜 화합물 **41**을 얻었다 (6.2 g, 75.8% 수율, 67.2% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.03-6.01 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$, 실험치 254.2 (MH⁺).

[0872]

6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (42): POCl_3 (15 mL, 161.41 mmol, 9.84 eq) 내 화합물 **41** (6.2 g, 16.40 mmol, 1 eq)을 110 °C에서 1 h 동안 교반했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 교반과 함께 조심스럽게 aq 포화 Na_2CO_3 및 얼음의 혼합물 내로 부었다. 생성된 현탁액을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **42**을 얻었고 (7.78 g, 57.4% 순도, 99.9% 수율), 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClNO}$, 실험치 272.2 (MH⁺).

[0873]

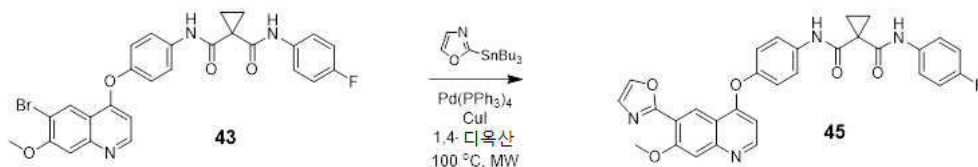
N-(4-((6-브로모-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (43): DMSO (30 mL) 내 화합물 **42** (5.72 g, 12.05 mmol, 1.26 eq), 화합물 **3** (3.00 g, 9.54 mmol, 1 eq), 및 $t\text{-BuOK}$ (3.21 g, 28.63 mmol, 3 eq)의 혼합물을 150 °C에서 2 h 동안 교반했다. Aq 포화 NH_4Cl (200 mL)을 부가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40mL/min에서 용리액의 0 내지 대략 100% EtOAc /석유 에테르 구배). 생성된 잔사를 MeOH (50 mL)로 트리츄레이션하고 여과하고 화합물 **43**을 얻었다 (3.0 g, 57.11% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H).

[0874]

화합물 **42**을 6-브로모-4-클로로퀴놀린으로 대체하여 실시예 12의 마지막 단계에서 화합물 **43**와 유사한 방식으로 다음 화합물을 합성했다.

[0875] N-(4-((6-브로모퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (44). 다음에 대한 MS (EI): $C_{26}H_{19}BrFN_3O_3$, 실험치 520.0 (MH⁺).

[0876] 실시예 13: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (45)

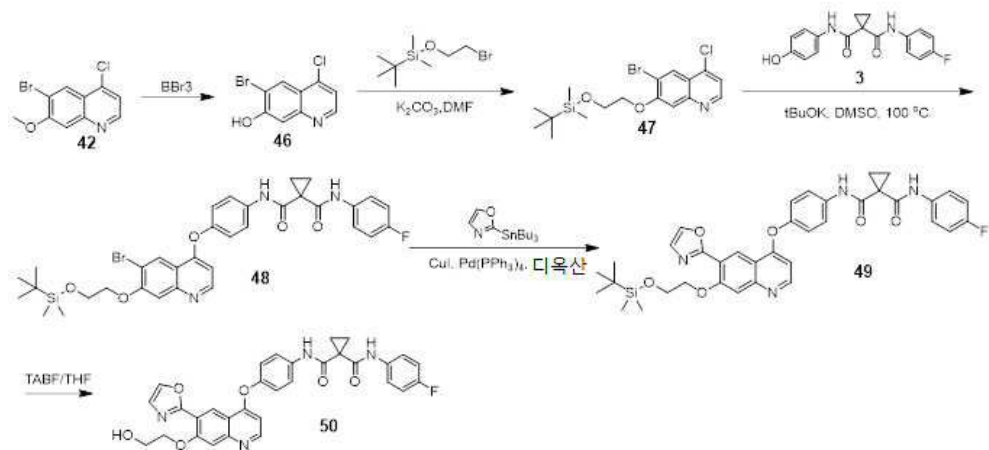


[0877]

[0878] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (45): 화합물 43 (200 mg, 363.39 μ mol, 1 equiv), 트리부틸(옥사졸-2-일)스타난 (200.0 mg, 558.5 μ mol, 1.5 equiv), CuI (8 mg, 42.0 μ mol, 0.12 equiv), 및 Pd(PPh₃)₄ (48.0 mg, 41.5 μ mol, 0.11 equiv)을 밀봉 튜브내 1,4-디옥산 (5 mL) 내에서 조합시키고, 이를 이후 100 °C에서 마이크로파 조사 하에서 30 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰고, 생성된 잔사를 초기에 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 (0~100% EtOAc/석유 에테르) 및 연이어 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 45 (81.5 mg, 41.3% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{23}FN_4O_5$, 실험치 539.1 (MH⁺).

[0879]

실시예 14: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (50)



[0880]

[0881] 6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올 (46): DCE (15 mL) 내 화합물 42 (5 g, 18.35 mmol, 1 eq) 및 BBr₃ (13.00 g, 51.89 mmol, 5 mL, 2.83 eq)의 혼합물을 질소 대기 하에서 90 °C에서 2.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 강한 교반과 함께 aq 포화 NaHCO₃ 내로 부었다. 생성된 잔사를 여과하고, 물로 세척하고, 메틸 tert-부틸 에테르 내에 용해시키고, 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 46 (7g)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.08 (s, 1H); 다음에 대한 MS (EI): $C_9H_5BrClNO$, 실험치 260.2 (MH⁺).

[0882]

6-브로모-7-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-4-클로로퀴놀린 (47): DMF (10 mL) 내 화합물 46 (1 g, 3.87 mmol, 1 eq) 및 2-브로모에톡시-tert-부틸-디메틸-실란 (1.15 g, 4.8 mmol, 1.24 eq)의 혼합물에 K₂CO₃ (1.05 g, 7.60 mmol, 1.96 eq) 및 NaI (720 mg, 4.80 mmol, 1.24 eq)을 부가했고, 혼합물을 80 °C까지 교반과

함께 2 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (2 x 20 mL) 사이에서 분배시켰다. 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30 mL/min에서 용리액의 0 내지 대략 20% EtOAc/석유 에테르 구배) 화합물 47을 얻었다 (560 mg, 34.73% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 0.93-0.92 (m, 9H), 0.16-0.14 (m, 6H); 다음에 대한 MS (EI): C₁₇H₂₃BrClNO₂Si, 실험치 417.8 (MH⁺).

[0883]

N-(4-((6-브로모-7-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (48): 화합물 48을 실시예 12에서 화합물 42로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 제조했다. 화합물 48을 회수했다 (400 mg, .48% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.32-4.30 (t, 2H), 4.05-4.03 (t, 2H), 1.47 (s, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₄H₃₇BrFN₃O₅Si, 실험치 696.1 (MH⁺).

[0884]

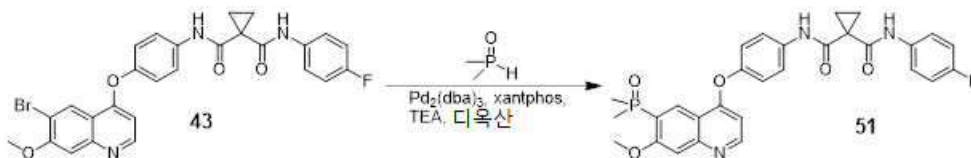
N-(4-((7-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (49): 화합물 49을 실시예 13에서 화합물 43로부터 화합물 45의 제조와 유사한 방식으로 제조했다. 화합물 49을 회수했다 (400 mg, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₇H₃₉FN₄O₆Si, 실험치 683.3 (MH⁺).

[0885]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (50): THF (20 mL) 내 화합물 49 (350 mg, 512.6 μmol, 1 eq)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 M, 1.40 mL, 2.73 eq)을 부가하고, 생성된 반응 혼합물을 0.5 h 동안 0-20 °C에서 교반하고 이후 이를 강한 교반과 함께 aq 포화 NaHCO₃ 내로 부었다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (2 x 20 mL) 사이에서 분배시켰다. 조합된 유기 상을 분리하고, aq 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 MeOH로부터 재결정화시켜 화합물 50을 얻었다 (174.3 mg, 58.6% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.97-4.94 (t, 1H), 4.32-4.30 (t, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₁H₂₅FN₄O₆, 실험치 569.2 (MH⁺).

[0886]

실시예 15: 1-N-[4-(6-디메틸포스포릴-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (51)



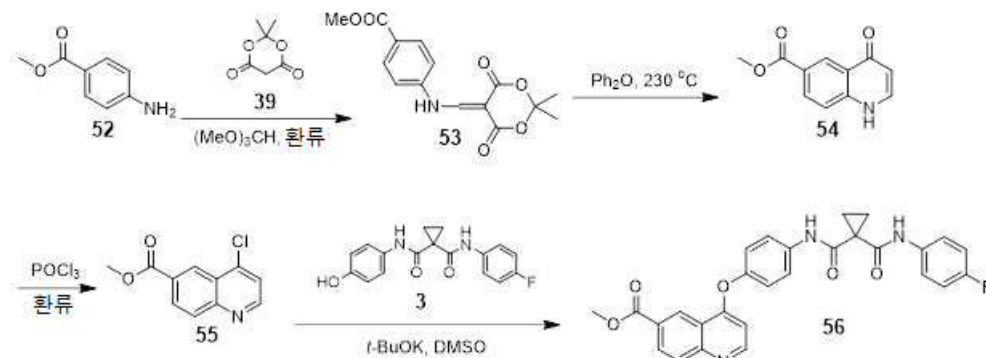
[0887]

[0888]

1-N-[4-(6-디메틸포스포릴-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (51): 디옥산 (2 mL) 내 화합물 43 (100 mg, 181.7 μmol, 1 eq)의 용액에 메틸포스포노일메탄 (21.27 mg, 272.5 μmol, 1.5 eq), 4,5-비스(디페닐포스포피노)-9,9-디메틸잔텐 (Xantphos) (21.03 mg, 36.3 μmol, 0.2 eq), 트리스(디페닐질리덴아세톤)디팔라듐(0) (Pd₂(dba)₃) (33.28 mg, 36.3 μmol, 0.2 eq), 및 Et₃N (91.93 mg, 908.5 μmol, 126.5 uL, 5 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 110 °C에서 1 h 동안 질소 대기 하에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 EtOH (5 mL)로 트리츄레이션했다. 생성된 잔사를 여과하고, 건조시켰고, prep-HPLC에 의해 정제하여 (YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5 μm; 이동 상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 10min) 화합물 51을 얻었다 (26.2 mg, 26.34% 수율, 100% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s,

1H), 10.10 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{27}FN_3O_5P$, 실험치 548.1 (MH⁺).

[0889] 실시예 16: 메틸 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (56)



[0890]

[0891] 메틸 4-(((2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸)아미노)벤조에이트 (53): 화합물 53을 실시예 12에서 화합물 38 및 39로부터의 화합물 40 제조와 유사한 방식으로 화합물 52 및 39로부터 합성했다. 화합물 53을 수득했다 (9 g, 89.1% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (br d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

[0892]

메틸 4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-6-카복실레이트 (54): 화합물 54을 실시예 12에서 화합물 40로부터 화합물 41의 제조와 유사한 방식으로 화합물 53로부터 합성했다. 화합물 54을 수득했다 (1.3 g, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.74-8.64 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.88 (s, 3H).

[0893]

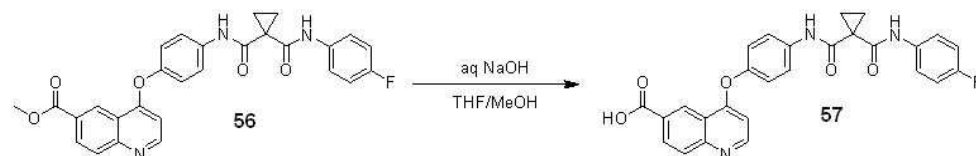
메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트 (55): 화합물 55을 실시예 12에서 화합물 41로부터 화합물 42의 제조와 유사한 방식으로 화합물 54로부터 합성했다. 화합물 55을 수득했다 (0.5 g, 35.3% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.03 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{11}H_8ClNO_2$, 실험치 221.9 (MH⁺).

[0894]

메틸 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 56: 화합물 56을 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 화합물 55 및 3로부터 합성했다. 화합물 56을 수득했다 (0.9 g, 99.8% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{22}FN_3O_5$, 실험치 500.4 (MH⁺).

[0895]

실시예 17: 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (57)

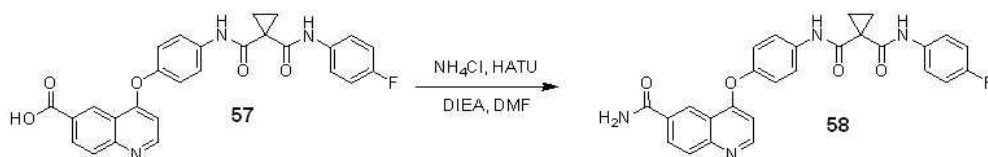


[0896]

[0897] 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (57): 화합물 57을 실시예 2에서 화합물 5로부터 화합물 6의 제조와 유사한 방식으로 화합물 56로부터 합성했다. 화합물 57을 수득했다 (0.5 g, 57.2% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{27}H_{20}FN_3O_5$, 실험치 486.0 (MH⁺).

[0898]

실시예 18: 1-N-[4-(6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (58)



[0899]

[0900]

N-(4-((6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (58): 화합물 58을 실시예 3에서 화합물 6로부터 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 57로부터 합성했다. 화합물 58을 수득했다 (26 mg, 26.0% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₁FN₄O₄, 실험치 485.1 (MH⁺).

[0901]

실시예 19: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (59)



[0902]

[0903]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (59): 화합물 59을 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 58로부터 합성했다. 화합물 59을 수득했다 (31.1 mg, 30.3% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.81 (br d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 2.85 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₃FN₄O₄, 실험치 499.1 (MH⁺).

[0904]

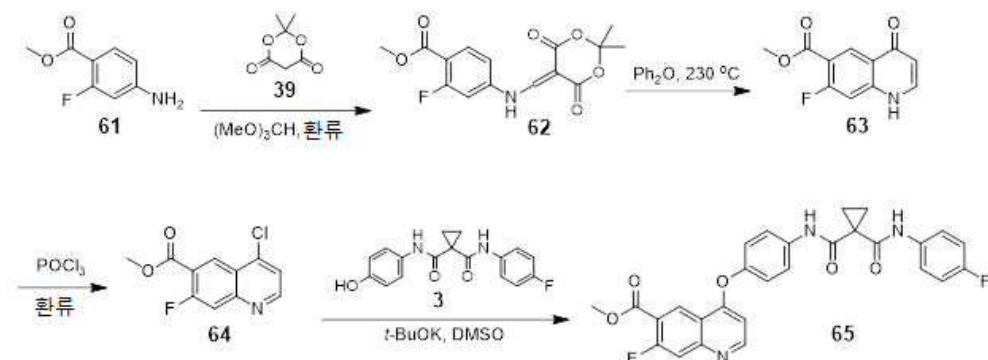
다음 화합물을 실시예 19에서 화합물 59의 제조와 유사한 방법으로 제조했다:

[0905]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (60): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.23 - 9.14 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.81 (br d, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 2H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₁H₂₈FN₅O₄, 실험치 554.1 (MH⁺).

[0906]

실시예 20: 메틸 7-플루오로-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (65)



[0907]

[0908]

메틸 4-(((2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸)아미노)-2-플루오로벤조에이트 (62): 화합물 62을 실시예 12에서 화합물 38 및 39로부터 화합물 40로부터의 제조와 유사한 방식으로 화합물 61 및 39로부터 합

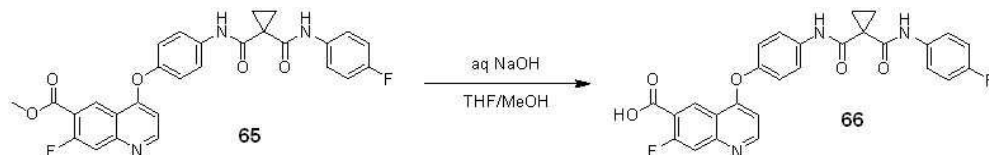
성했다. 화합물 **62**를 수득했다 (4.8 g, 50.2% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

[0909] 메틸 7-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-6-카복실레이트 (**63**): 화합물 **63**을 실시예 12에서 화합물 **40**로부터 화합물 **41**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **62**로부터 합성했다. 화합물 **63**을 수득했다 (0.8 g, 58.5% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$, 실험치 222.2 (MH⁺).

[0910] 메틸 4-클로로-7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 (**64**): 화합물 **64**을 실시예 12에서 화합물 **41**로부터 화합물 **42**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **63**로부터 합성했다. 화합물 **64**을 수득했다 (110 mg, 31% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.03 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFNO}_2$, 실험치 240.0 (MH⁺).

[0911] 메틸 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (**65**): 화합물 **65**을 실시예 12에서 화합물 **42** 및 **3**으로부터 화합물 **43**로부터의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **64** 및 **3**로부터 합성했다. 화합물 **65**을 수득했다 (90 mg, 92.6% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 실험치 518.3 (MH⁺).

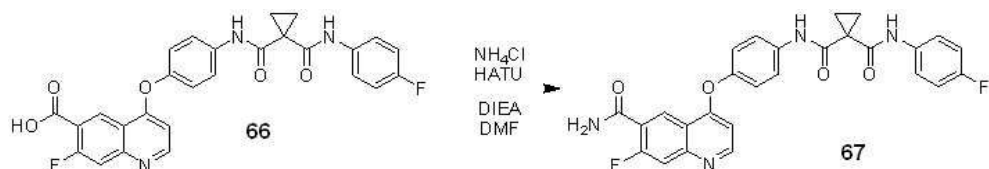
[0912] 실시예 21: 7-플루오로-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (**66**)



[0913]

[0914] 7-플루오로-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (**66**): 화합물 **66**을 실시예 2에서 화합물 **5**로부터 화합물 **6**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **65**로부터 합성했다. 화합물 **66**을 수득했다 (50 mg, 57.1% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 실험치 504.4 (MH⁺).

[0915] 실시예 22: 1-N-[4-(6-카바모일-7-플루오로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**67**)



[0916]

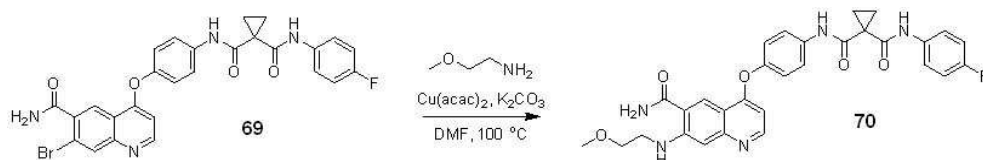
[0917] 1-N-[4-(6-카바모일-7-플루오로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**67**): 화합물 **67**을 실시예 3에서 화합물 **6**로부터 화합물 **7**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **66**로부터 합성했다. 화합물 **67**을 수득했다 (7.6 mg, 15.2% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 1.76 -1.68 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$, 실험치 503.1 (MH⁺).

[0918] 화합물 **61**을 적절한 메틸 4-아미노-2-할로벤조에이트로 대체하고, 실시예 20-22에서 화합물 **61**로부터 화합물 **67**를 제조하기 위해 행해진 것과 유사한 순서로 다음 화합물을 제조했다:

[0919] 1-N-[4-(6-카바모일-7-클로로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**68**): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.88-7.73 (m, 3H), 7.64 (dd, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_4$, 실험치 519.4 (MH⁺).

[0920] 1-N-[4-(7-브로모-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (69): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.14 (br s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (t, 3H), 6.65 (d, 1H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrFN}_4\text{O}_4$, 실험치 563.3 (MH+).

[0921] 실시예 23: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (70)



[0922]

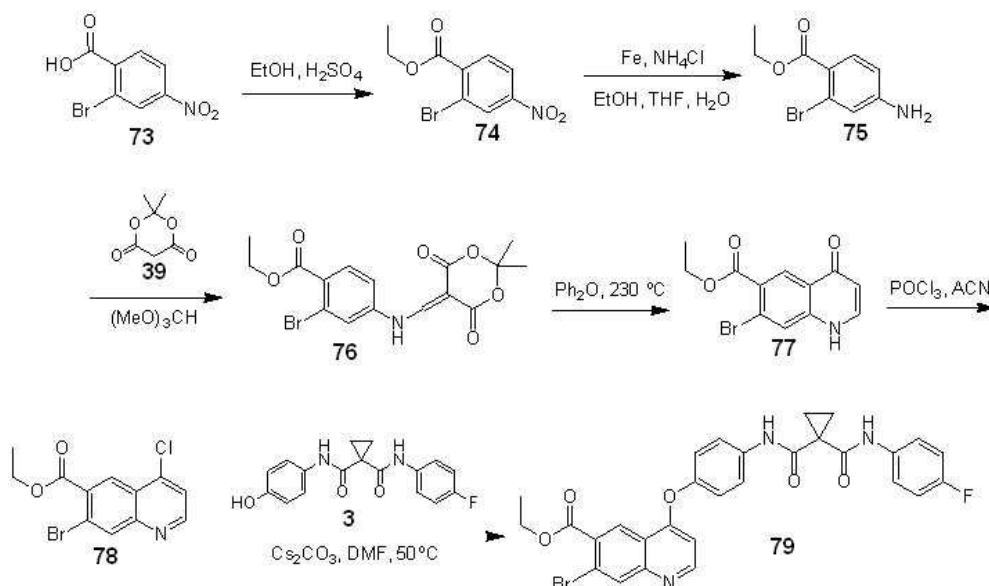
[0923] 1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-메톡시에틸아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (70): DMF (10 mL) 내 화합물 69 (200 mg, 337.25 μmol , 1 eq), 2-메톡시에탄-1-아민 (50.66 mg, 674.51 μmol , 2 eq), 및 K_2CO_3 (93.22 mg, 674.51 μmol , 2 eq)의 혼합물에 비스[(Z)-1-메틸-3-옥소-부트-1-에녹시]구리 (70.62 mg, 269.80 μmol , 0.8 eq)을 10 °C에서 질소 대기 하에서 부가했다. 생성된 혼합물을 2 h 동안 100 °C에서 질소 대기 하에서 교반했다. 가열을 중단하고, 반응 혼합물이 주변 온도에 도달하면, 이를 aq 포화 NH_4OH (50 mL)로 켄칭하고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 70을 얻었다 (22.2 mg, 11.33% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.43 (s, 5H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5$, 실험치 558.1 (MH+).

[0924] 다음 화합물을 실시예 23에서 화합물 70와 유사한 방법으로 제조했다:

[0925] 1-N-[4-[6-카바모일-7-(3-모르폴린-4-일프로필아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (71): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.73 (t, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_5$, 실험치 627.2 (MH+).

[0926] 1-N-[4-[7-(아제티딘-1-일)-6-카바모일퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (72): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.11 (t, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$, 실험치 540.1 (MH+).

[0927] 실시예 24: 에틸 7-브로모-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (79)



[0928]

[0929]

에틸 2-브로모-4-니트로벤조에이트 (74): EtOH (78.80 g, 1.71 mol, 100.00 mL, 21.47 eq) 내 화합물 **73** (20.0 g, 79.67 mmol, 1 eq)의 용액에 H₂SO₄ (7.81 g, 79.67 mmol, 4.25 mL, 1 eq)을 부가하고 반응을 80 °C에서 24 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰고, 잔사를 물 (200 mL) 및 DCM (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 상을 분리하고 aq 상을 DCM (3 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시키고 화합물 **74** (21.0 g, 91.37% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52-8.47 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.34 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₉H₈BrNO₄, 실험치 274.0 (MH⁺).

[0930]

에틸 4-아미노-2-브로모벤조에이트 (75): EtOH (22 mL), THF (22 mL), 및 물 (11 mL) 내 화합물 **74** (2, 5.00 g, 17.3 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 철 (2.03 g, 36.4 mmol, 2.1 eq) 및 NH₄Cl (1.95 g, 36.4 mmol, 1.27 mL, 2.1 eq)을 부가하고, 반응 혼합물을 80 °C까지 3 h 동안 가열했다. 반응을 16.0 g의 화합물 **74**를 사용한 규모로 정확히 동일한 방식으로 반복했다. 두 개의 반응을 조합시키고 Celite® (규조토)를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH (3 x 30 mL) 및 EtOAc (3 x 30 mL)로 세척했다. 여과액을 농축시켰고, aq 포화 NaHCO₃ (200 mL)로 희석하고 pH 대략 8을 확인하고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물 (19 g)를 얻었다. 미정제 생성물을 EtOAc (5 mL) 및 석유 에테르 (25 mL) 내에 현탁하고 20 min 동안 실온에서 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 석유 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고 화합물 **75**를 얻었다 (16.0 g, 85.54% 수율, 95% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 1.27 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₉H₁₀BrNO₂, 실험치 243.9 (MH⁺).

[0931]

에틸 2-브로모-4-(((2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸)아미노)벤조에이트 (76): 화합물 **76**을 실시예 12에서 화합물 **38** 및 **39**로부터 화합물 **40**로부터의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **75** 및 **39**로부터 합성했다. 화합물 **76**을 수득했다 (23 g, 88.1% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.23 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.41 (t, 3H).

[0932]

에틸 7-브로모-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-6-카복실레이트 (77): 화합물 **77**을 실시예 12에서 화합물 **40**로부터 화합물 **41**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **76**로부터 합성했다. 화합물 **77**을 수득했고 (20 g, 94.4% 수율, 60% 순도) 및 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₂H₁₀BrNO₃, 실험치 296.0 (MH⁺).

[0933]

에틸 7-브로모-4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트 (78): 화합물 **78**을, 니트 POCl₃를 사용하는 대신, 90 °C에서 1.5 h 동안 4.21 eq의 POCl₃로 MeCN 내에서 반응을 실행한 것을 제외하고, 실시예 12에서 화합물 **42**에 대해 기술된

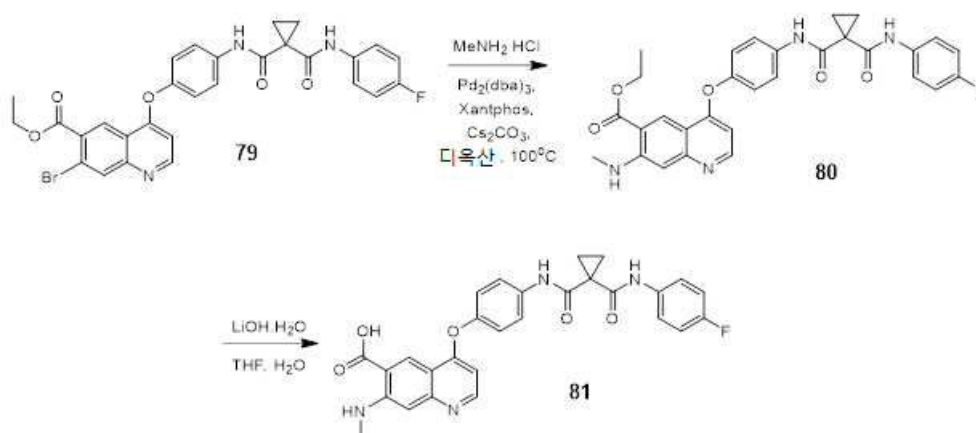
바와 같이 화합물 77로부터 제조했다(4.2 g, 33% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 1.47 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNO}_2$, 실험치 313.8 (MH⁺).

[0934]

에틸 7-브로모-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (79): 화합물 79을, 포타슘 t-부톡사이드를 세슘 카보네이트로 치환하고 반응 혼합물을 단지 내지 50 °C까지 가열했음을 제외하고 화합물 43에 대해 실시예 12에서 기술된 바와 같이 화합물 78 및 3로부터 제조했다. (6.7 g, 80.5% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.48 (q, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.46 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}_5$, 실험치 592.0 (MH⁺).

[0935]

실시예 25: 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6-카복실산 (81)



[0936]

[0937]

에틸 4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)-7-(메틸아미노)퀴놀린-6-카복실레이트 (80): 1,4-디옥산 (25 mL) 내 화합물 79 (1.00 g, 1.60 mmol, 1 eq), 메탄아민 수소 클로라이드 (216.55 mg, 3.21 mmol, 2 eq), Cs_2CO_3 (1.57 g, 4.81 mmol, 3 eq), 및 Xantphos (556.73 mg, 962.17 μmol , 0.6 eq)의 혼합물에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (440.54 mg, 481.08 μmol , 0.3 eq)을 10 °C에서 질소 대기 하에서 부가했다. 생성된 혼합물을 3 h 동안 100 °C에서 질소 대기 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 이후 물 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 희석하고, aq 포화 NH_4Cl 용액으로 대략 8의 pH로 중화시켰고, 여과했다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척했다. 여과액의 상을 분리하고, aq 상을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 EtOAc 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (0-80% EtOAc:석유 에테르, 이후 DCM 내 0-15% EtOH) 이후 prep HPLC에 의해 추가 정제하여 화합물 80을 얻었다 (250 mg, 27.30% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.51 (dd, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.38 (d, 1H), 4.44 (q, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.48-1.43 (m, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 543.1 (MH⁺).

[0938]

4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6-카복실산 (81): THF (10.0 mL) 및 물 (10.0 mL) 내 화합물 80 (250. mg, 437.4 μmol , 1 eq) 및 리튬 하이드록사이드:수화물 (183.69 mg, 4.38 mmol, 10 eq)의 혼합물을 20 h 동안 10 °C에서 교반했다. 반응을 물 (40 mL)로 희석하고, aq 포화 NH_4Cl 로 대략 6의 pH로 산성화하고, EtOAc (4 x 40 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고 이를 연이어 prep HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 이동 상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 16%-46%, 9.5min) 화합물 81 HCl 염을 얻었다 (120 mg, 47.3% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56

(dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.66 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{23}FN_4O_5$, 실험치 515.1 (MH⁺).

[0939]

실시예 26: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(메틸아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (82)



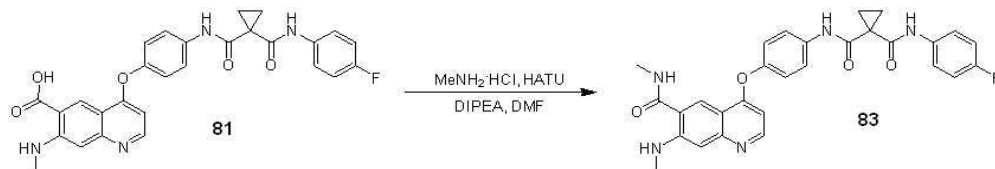
[0940]

[0941]

1-N-[4-[6-카바모일-7-(메틸아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (82): 화합물 82을 실시예 3에서 화합물 6로부터 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 81로부터 합성했다 (29.9 mg, 24% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{24}FN_5O_4$, 실험치 514.1 (MH⁺).

[0942]

실시예 27: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸아미노)-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (83)



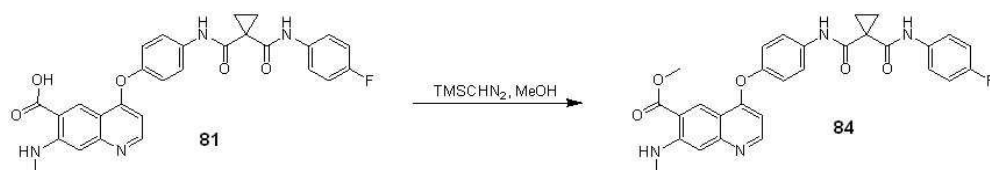
[0943]

[0944]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸아미노)-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (83): 화합물 83을 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 81로부터 합성했다 (33.3 mg, 26% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{26}FN_5O_4$, 실험치 528.1 (MH⁺).

[0945]

실시예 28: 메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6-카복실레이트 (84)



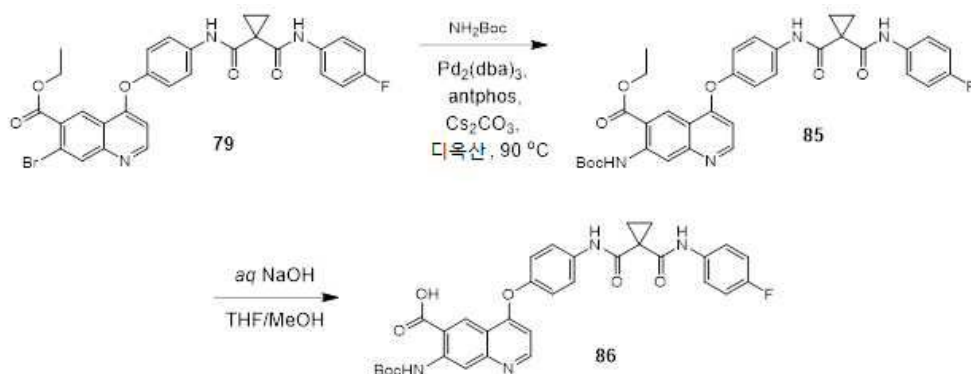
[0946]

[0947]

메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-(메틸아미노)퀴놀린-6-카복실레이트 (84): MeOH (5 mL) 내 화합물 81 (30 mg, 55.39 μmol, 1 eq)의 용액에 TMSCHN₂ (2 M, 276.97 μL, 10 eq)을 10 °C에서 부가했고, 반응을 10 °C에서 6 h동안 교반했다. 반응을 다른 45 mg의 화합물 81에 대해 동일한 방식으로 반복했다. 배치 둘 다로부터의 반응 용액을 조합시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 84을 얻었다 (25.5 mg, 55.16% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{25}FN_4O_5$, 실험치 529.1 (MH⁺).

[0948]

실시예 29: 7-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (86)



[0949]

[0950]

에틸 7-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (85): 디옥산 (20 mL) 내 화합물 79 (1.5 g, 2.53 mmol, 1 eq), NH₂Boc (355.95 mg, 3.04 mmol, 1.2 eq), Xantphos (586.03 mg, 1.01 mmol, 0.4 eq), Pd₂(dba)₃ (463.72 mg, 506.40 μmol, 0.2 equiv), 및 Cs₂CO₃ (2.47 g, 7.60 mmol, 3 equiv)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하고, 이후 90 °C에서 16 h 동안 질소 대기 하에서 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축시켰고, 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (석유 에테르 내 10 - 100% EtOAc) 화합물 85을 얻었다 (1.3 g, 79.14% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.48 (s, 4H), 1.38 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₄H₃₃FN₄O₇, 실험치 629.2 (MH⁺).

[0951]

7-((tert-부톡시카보닐)아미노)-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (86): 화합물 85을 실시예 2에서 화합물 5의 메틸 에스테르의 가수분해에 의해 화합물 6의 제조와 유사한 방식으로 화합물 85로부터 합성했다 (0.7 g, 82.4% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.66 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₂H₂₉FN₄O₇, 실험치 601.1 (MH⁺).

[0952]

실시예 30: 1-N-[4-(7-아미노-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (87)



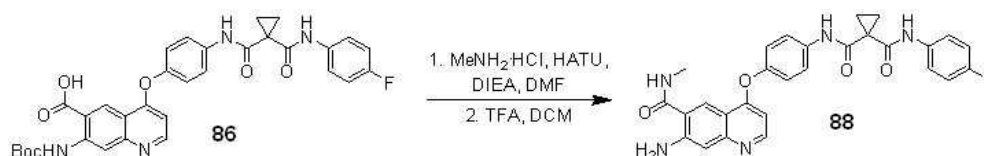
[0953]

[0954]

1-N-[4-(7-아미노-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)-시클로프로판-1,1-디카복사미드 (87): 화합물 87을 2 단계로 화합물 86로부터 합성했다. 제 1 단계는 실시예 3에서 화합물 6로부터 화합물 7의 제조와 유사한 방식을 따랐다. 단계 2는 표준 절차 가령 실시예 5에서 사용된 것을 사용하여 TFA-매개 BOC-탈보호를 수반했고 이는 최종 화합물 87를 제공했다 (41.9 mg, 2 단계에 걸쳐 35% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 1.66 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₂FN₅O₄, 실험치 500.0 (MH⁺).

[0955]

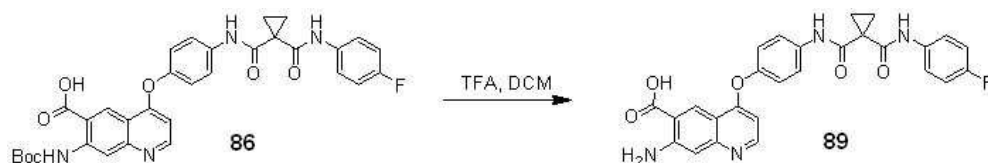
실시예 31: 1-N-[4-[7-아미노-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (88)



[0956]

[0957] 1-N-[4-[7-아미노-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (88): 화합물 88을 2 단계로 화합물 86로부터 합성했다. 제 1 단계는 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식을 따랐다. 단계 2는 표준 절차 가령 실시예 5에서 사용된 것을 사용하여 TFA-매개 BOC-탈보호를 수반했고 이는 최종 화합물 88를 제공했다 (50.9 mg, 2 단계에 걸쳐 42% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.30 - 7.06 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 2.79 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₄FN₅O₄, 실험치 514.1 (MH⁺).

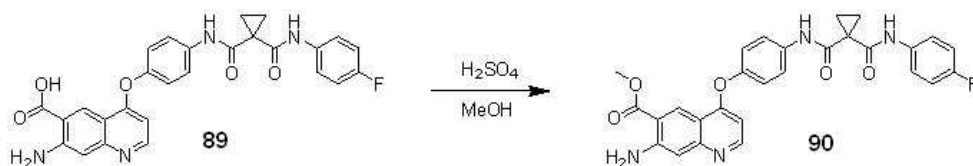
[0958] 실시예 32: 7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-6-카복실산 (89)



[0959]

[0960] 7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-6-카복실산 (89): 화합물 89를 실시예 5에서 기술된 바와 같이 TFA 매개 BOC-탈보호를 통해 화합물 86로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.16 (d, 1H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₁FN₄O₅, 실험치 501.1 (MH⁺).

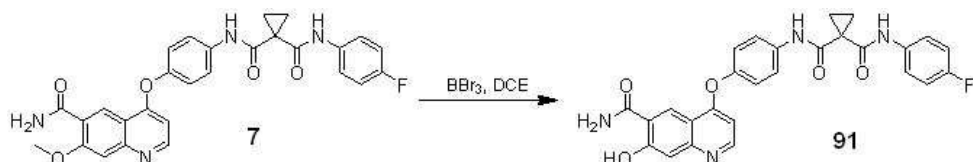
[0961] 실시예 33: 메틸 7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]-시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-6-카복실레이트 (90)



[0962]

[0963] 메틸 7-아미노-4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-6-카복실레이트 (90): MeOH (3 mL) 및 H₂SO₄ (0.1 mL) 내 화합물 89 (100 mg, 199.81 μmol, 1 eq)의 용액을 70 °C에서 40 h 동안 교반했다. 반응을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 90을 얻었다 (28.5 mg, 26.88% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.77 (br d, 2H), 7.65 (br dd, 2H), 7.25 (br d, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₃FN₄O₅, 실험치 515.2 (MH⁺).

[0964] 실시예 34: N-(4-((6-카바모일-7-하이드록시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (91)



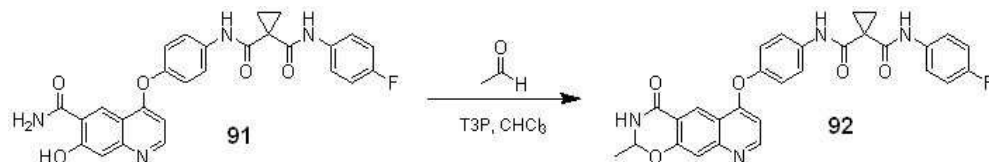
[0965]

[0966] N-(4-((6-카바모일-7-하이드록시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (91): 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 내 화합물 7 (250 mg, 485.91 μmol, 1 eq) 및 BBr₃ (1.04 g, 4.15 mmol, 0.4 mL, 8.54 eq)의 혼합물을 질소 대기 하에서 50 °C에서 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 강한 교반과 함께 aq 포화 NaHCO₃ 내로 부었다. 생성된 잔사를 여과하고, 물 및 이후 메틸 *t*-부틸 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 생성된 미정제 화합물을 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 91을 얻었다 (69.5 mg, 27.3% 수

을). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.91 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60-8.59 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77-7.64 (d, 2H), 7.63-7.62 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.63-6.33 (d, 1H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 501.1 (MH⁺).

[0967]

실시예 35: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[(2-메틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤족사진-6-일)옥시]페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (92)



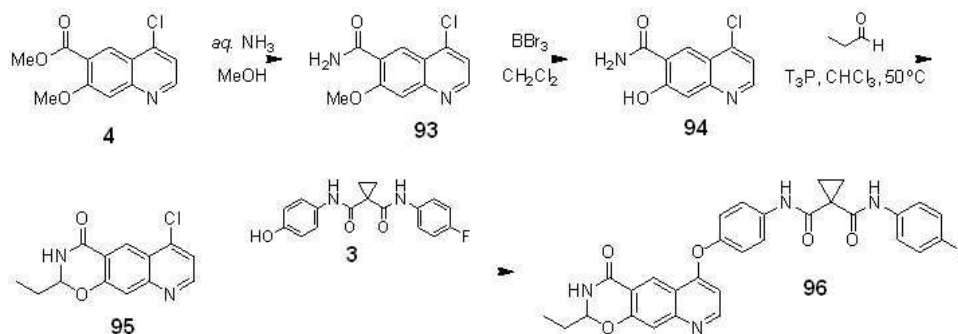
[0968]

[0969]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[(2-메틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤족사진-6-일)옥시]페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (92): CHCl_3 (5 mL) 내 화합물 91(130 mg, 259.75 μmol , 1 eq)의 용액에 T_3P (535 mg, 1.68 mmol, 0.5 mL, 6.47 eq) 및 아세트알데히드 (393 mg, 8.91 mmol, 0.5 mL, 34.30 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 3 h 동안 교반하고 이후 진공에서 농축시켰다. 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 92을 얻었다 (30.7 mg, 22.45% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 1.57 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 527.2 (MH⁺).

[0970]

실시예 36: 1-N-[4-[(2-에틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤족사진-6-일)옥시]페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (96)



[0971]

[0972]

4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-카복사미드 (93): MeOH (20 mL) 내 화합물 4 (2.00 g, 7.55 mmol, 1 eq)의 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.58 g, 75.50 mmol, 11.63 mL, 10 eq)을 10 °C에서 부가했다. 혼합물을 72 h 동안 70 °C에서 교반했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 93을 얻었다 (1.30 g, 69.1% 수율); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$, 실험치 237.0 (MH⁺).

[0973]

4-클로로-7-하이드록시퀴놀린-6-카복사미드 (94): DCM (30 mL) 내 화합물 93 (1.30 g, 5.22 mmol, 1 eq)의 혼합물에 BBr_3 (6.54 g, 26.09 mmol, 2.51 mL, 5 eq)을 조금씩 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 6 h 동안 0 °C에서 교반했다. 반응을 aq 포화 NaHCO_3 (150 mL)로 켄칭하고 여과했다. 생성된 잔사를 진공 하에서 건조시켜 화합물 94을 얻었다 (1.00 g, 81.77% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$, 실험치 222.8 (MH⁺).

[0974]

6-클로로-2-에틸-2,3-디하이드로-4H-[1,3]옥사지노[5,6-g]퀴놀린-4-온 (95): CHCl_3 (15 mL) 내 화합물 94 (2 g, 8.98 mmol, 1 eq)의 용액에 프로피온알데히드 (1.60 g, 27.48 mmol, 2 mL, 3.06 eq) 및 T_3P (10.42 g, 32.76 mmol, 9.74 mL, 3.65 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 50 °C에서 15 h 동안 교반하고 이후 추가로 프로피온알데히드 (1.60 g, 27.48 mmol, 2 mL, 3.06 eq)을 부가하고 50 °C에서 부가적 15 h 동안 계속 교반했다. 혼합물을 이후 농축시켜 용매를 제거하여 미정제 화합물 95을 황색 고체로서 얻었고 (2.2 g, 85.8% 수율) 이를 다

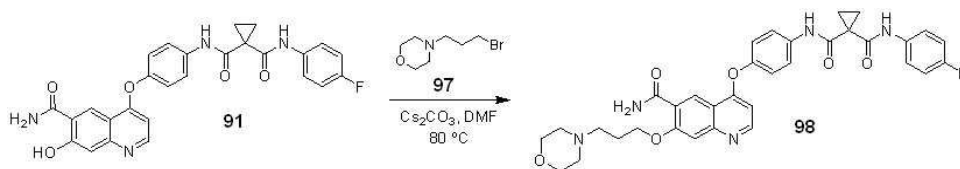
음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (br s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 1.38-1.44 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 실험치 262.9 (MH⁺).

[0975]

1-N-[4-[(2-에틸-4-옥소-2,3-디하이드로피리도[3,2-g][1,3]벤즈사진-6-일)옥시]페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (96): 클로로벤젠 (10 mL) 내 화합물 **95** (95 mg, 361.64 μmol , 1 eq) 및 화합물 **3** (284.17 mg, 904.10 μmol , 2.5 eq)의 용액을 140 °C에서 15 h동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고 aq 2 N NaOH (3 x 20 mL)로 세척했다. 조합된 물 상을 EtOAc (30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축시켰고, 생성된 잔사를 prep-HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: YMC-트리art Prep C18 150*40mm*7 μm ; 이동상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 53%-73%, 10min) 화합물 **96**을 백색 고체로서 얻었다 (7.1 mg, 3.6% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.49-6.51 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.06 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 541.1 (MH⁺).

[0976]

실시예 37: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (98)



[0977]

[0978]

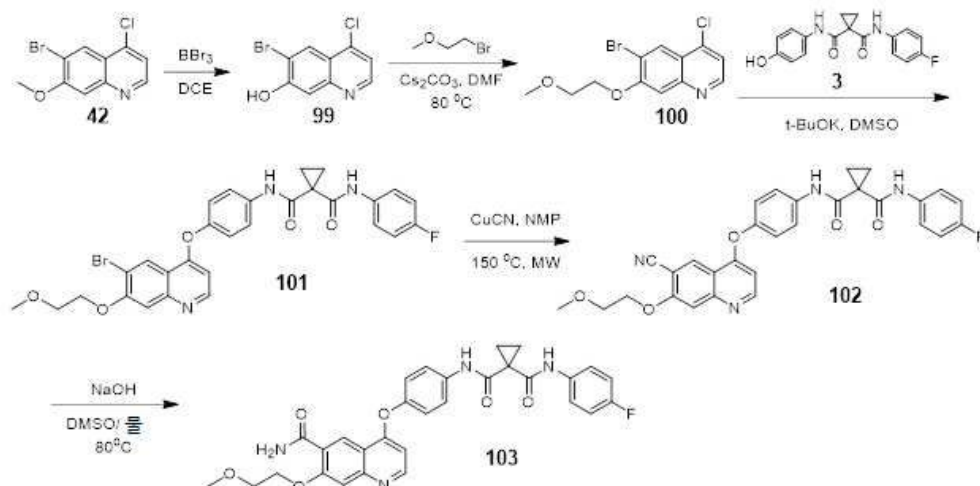
4-(3-브로모프로필)모르폴린 (97): 3-모르폴리노프로판-1-올 (2.0 g, 13.77 mmol, 1 eq) 및 PPh_3 (4.0 g, 15.25 mmol, 1.11 eq)을 THF (20 mL) 내에 용해시키고, 반응 혼합물을 얼음 물 배스 내에서 질소 하에서 냉각시켰다. CBr_4 (5.0 g, 15.08 mmol, 1.09 eq)을 조금씩 15 min에 걸쳐 부가했다. 30 min 동안 교반 후, 혼합물을 30 °C까지 18 h동안 데웠다. 반응을 물 (10 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 킨칭했다. 층을 분리하고, 유기 층을 1 N HCl (2 x 15 mL)로 추출했다. 조합된 aq 추출물의 pH를 4 N NaOH로 10-11로 조정했다. Aq 상을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출했다. 조합된 EtOAc 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 화합물 **97** (1.8 g, 63% 수율)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72-3.69 (m, 4H), 3.49-3.46 (t, 2H), 2.50-2.43 (m, 6H), 2.06-1.99 (m, 2H).

[0979]

1-N-[4-[6-카바모일-7-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (98): DMF (2 mL) 내 화합물 **91** (45 mg, 85.87 μmol , 1 eq) 및 화합물 **97** (53.48 mg, 257.00 μmol , 2.99 eq)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (81.18 mg, 249.14 μmol , 2.90 eq)을 질소 하에서 부가했다. 혼합물을 80 °C에서 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 분리하고, aq 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰고, prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **98**을 얻었다 (16.2 mg, 29.70% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 9.29-9.27 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, 1H), 7.99-7.98 (d, 1H), 7.69-7.67 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.46-6.45 (d, 1H), 5.98-5.97 (d, 1H), 4.40-4.37 (t, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 2.26-2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_6$, 실험치 628.5 (MH⁺).

[0980]

실시예 38: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (103)



[0981]

[0982]

6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올 (99): 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 내 화합물 **42** (5 g, 18.35 mmol, 1 eq) 및 BBr_3 (13.0 g, 51.89 mmol, 5 mL, 2.83 eq)의 혼합물을 질소 대기 하에서 90 °C에서 2.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 강한 교반과 함께 aq 포화 NaHCO_3 내로 부었다. 생성된 잔사를 여과하고, 물 및 이후 메틸 *t*-부틸 에테르로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **99** (7g, 미정제)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04-9.03 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.08 (s, 1H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrClNO}$, 실험치 258.2 (MH⁺).

[0983]

6-브로모-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (100): DMF (4 mL) 내 화합물 **99** (500 mg, 1.93 mmol, 1 eq), 1-브로모-2-메톡시-에탄 (1.08 g, 7.73 mmol, 726.35 μL , 4 eq), 및 Cs_2CO_3 (1.90 g, 5.83 mmol, 3.01 eq)의 혼합물을 질소 대기 하에서 80 °C에서 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 (2 mL)을 부가했다. 생성된 잔사를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **100** (590 mg, 96% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80-8.79 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.39-4.37 (t, 2H), 3.79-3.77 (t, 2H), 3.37 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2$, 실험치 315.8 (MH⁺).

[0984]

N-(4-((6-브로모-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (101): 화합물 **101**을 실시예 12에서 화합물 **42** 및 **3**로부터 화합물 **43**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **100** 및 **3**로부터 합성했다 (65 mg, 69.2% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrFN}_3\text{O}_5$, 실험치 594.1 (MH⁺).

[0985]

N-(4-((6-시이노-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (102): 화합물 **101** (65 mg, 109.35 μmol , 1 eq) 및 CuCN (15 mg, 167.48 μmol , 36.59 μL , 1.53 eq)을 밀봉 튜브 내에서 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) (2 mL) 내 조합시키고 150 °C에서 마이크로파 조사 하에서 45 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL), NH_4OH (5 mL), 및 EtOAc (20 mL) 사이에서 분배시켰고, 상을 분리하고, aq 상을 추가로 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 **102** (40 mg, 68% 수율)을 얻었다 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 541.5 (MH⁺).

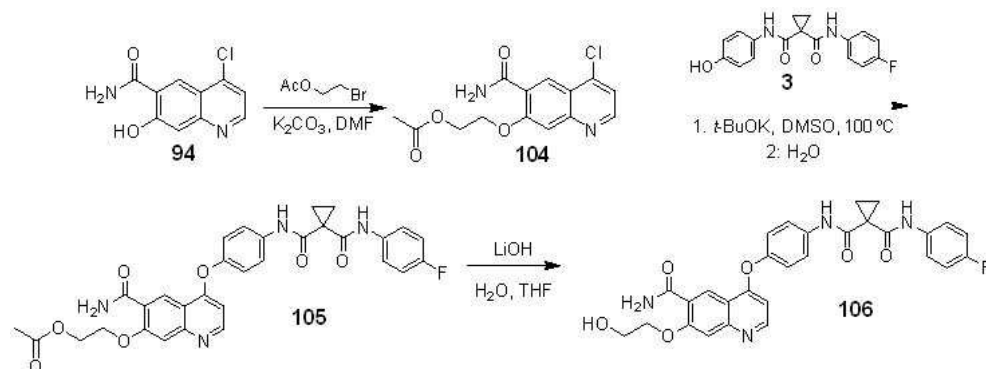
[0986]

1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (103): 화합물 **102** (40 mg, 74.00 μmol , 1 eq) 및 NaOH (100 mg, 2.50 mmol, 33.79 eq)을 DMSO (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 내에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 1 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 EtOAc (20 mL) 사이에서 분배시켰고, 상을 분리하고, aq 상을 추가로 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (50~100% EtOAc/석유 에테르) 화합물 **103**을 얻었다 (18.6 mg, 44% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69-

7.66 (d, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.17-7.15 (d, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.47-6.45 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.44-4.42 (t, 2H), 3.91-3.89 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{27}FN_4O_6$, 실험치 559.4 (MH⁺).

[0987]

실시예 39: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (106)



[0988]

[0989]

2-((6-카바모일-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)에틸 아세테이트 (104): DMF (10 mL) 내 화합물 94 (200 mg, 853.44 μ mol, 1 eq) 및 K_2CO_3 (589.77 mg, 4.27 mmol, 5 eq)의 혼합물에 2-브로모에틸 아세테이트 (285.05 mg, 1.71 mmol, 1.8753 uL, 2.00 eq)을 10 °C에서 부가했다. 생성된 혼합물을 1 h 동안 70 °C에서 교반했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 추출물을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (3 x 100 mL), 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 화합물 104을 얻었다 (220 mg, 79.33% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{14}H_{13}ClN_2O_4$, 실험치 309.0 (MH⁺).

[0990]

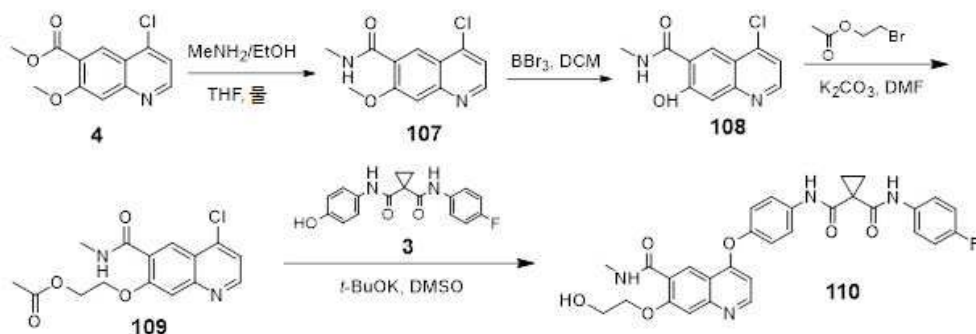
2-((6-카바모일-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-7-일)옥시)에틸 아세테이트 (105): 화합물 104 (200 mg, 615.45 μ mol)을 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식을 사용하여 화합물 3 과의 반응에 의해 화합물 105로 전환시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실시예 12에서 요약된 통상의 반응 마무리 사용전에 100 °C에서 4 h 동안 물로 처리했다. 생성된 생성물은 화합물 105 및 화합물 106의 혼합물이었다. 혼합물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 분리하여 화합물 105 (100 mg, 24.93% 수율)을 얻었고, 이를 다음 반응에서 사용했고, 화합물 106 (100 mg, 25.36% 수율, 85% 순도)을 얻었고, 이를 최종 정제를 위해 다음 반응의 생성물과 조합시켰다. 화합물 105에 대해: 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{27}FN_4O_7$, 실험치 587.1 (MH⁺).

[0991]

1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (106): THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 내 화합물 105 (이전 반응 (100 mg, 153.44 μ mol, 1 eq)로부터 분리)의 용액에 LiOH·H₂O (64.39 mg, 1.53 mmol, 10 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 1 h 동안 70 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 실온냉각 후, 혼합물을 aq 포화 NH₄Cl 용액으로 대략 7의 pH로 산성화하고, 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합된 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시키고 미정제 화합물 106을 얻었다 (90 mg, 91.56% 수율, 85% 순도). 이 물질을 이전 단계로부터 분리된 화합물 106 과 조합시키고 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 DCM:MeCN의 1:1 혼합물 내에 현탁하고 10 min동안 교반했다. 생성된 고체를 여과하고, MeCN 이후 DCM로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 106을 얻었다 (65.8 mg, 38.7 % 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.86 (dd, 2H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{25}FN_4O_6$, 실험치 545.1 (MH⁺).

[0992]

실시예 40: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시)-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (110)



[0993]

[0994]

4-클로로-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드 (107): EtOH 내 메틸아민 (8 M, 50 mL, 10.07 eq)을 THF (150 mL) 내 화합물 4 (10 g, 39.74 mmol, 1 eq)의 용액에 30 °C에서 부가하고 그 온도에서 25 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 따뜻한 물 (100 mL)로 슬러리화하고, 생성된 잔사를 여과하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 107을 얻었다 (9 g, 90.4% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₁₂H₁₁ClN₂O₂, 실험치 251.0 (MH⁺).

[0995]

4-클로로-7-하이드록시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드 (108): 화합물 108을 실시예 36에서 화합물 93로부터 화합물 94의 제조와 유사한 방식으로 화합물 107로부터 합성했다 (730 mg, 62% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₁₁H₉ClN₂O₂, 실험치 237.0 (MH⁺).

[0996]

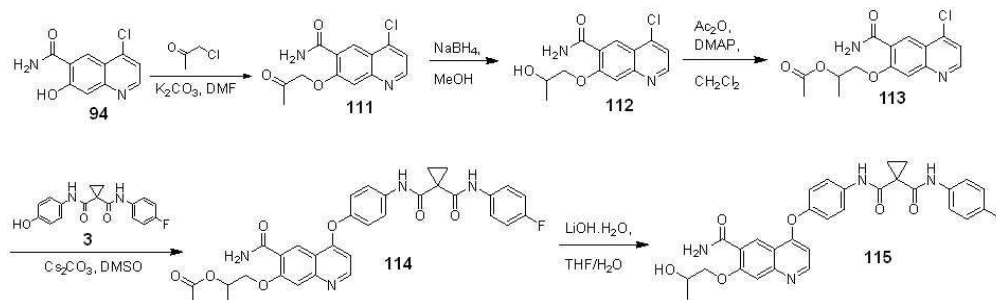
2-((4-클로로-6-(메틸카바모일)퀴놀린-7-일)옥시)에틸 아세테이트 (109): 화합물 109을 실시예 39 (200 mg, 미정제)에서 화합물 94로부터 화합물 104의 제조와 유사한 방식으로 화합물 108로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₅H₁₅ClN₂O₄, 실험치 323.1 (MH⁺).

[0997]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시)-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (110): t-BuOK (70 mg, 623.83 μmol, 2.01 eq)을 DMSO (10 mL) 내 화합물 3 (107 mg, 340.43 μmol, 1.10 eq) 및 화합물 109 (100 mg, 309.84 μmol, 1 eq)의 혼합물에 부가했다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 교반과 함께 2 h 동안 가열했다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 50 mL). 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (2 x 100 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc 내 0-20% MeOH) 미정제 생성물을 얻었고, 이를 prep-TLC (DCM 내 20% MeOH, R_f=0.3)에 의해 정제하여 화합물 110을 얻었다 (54.8 mg, 100% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.49 (q, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.46 (d, 1H), 5.19 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.86 (br d, 2H), 2.87 (d, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₇FN₄O₆, 실험치 559.1 (MH⁺).

[0998]

실시예 41: 1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (115)



[0999]

[1000]

4-클로로-7-(2-옥소프로폭시)퀴놀린-6-카복사미드 (111): DMF (10 mL) 내 화합물 94 (200 mg, 853.4 μmol, 1 eq) 및 K₂CO₃ (589.76 mg, 4.27 mmol, 5 eq)의 혼합물에 1-클로로프로판-2-온 (1.45 g, 15.7 mmol, 11.97 μmol, 18.4 eq)을 10 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 이후 1 h 동안 65 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물 (50

mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 추출물을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (3 x 100 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (DCM 내 0-10 % MeOH). 생성된 황색 잔사를 추가로 prep HPLC 정제하여 (칼럼: Waters Xbridge 150mm*25mm*5 μm; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 17%-47%, 7.8min) 화합물 **111**을 얻었다 (55 mg, 30.0% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₁₃H₁₁ClN₂O₃, 실험치 279.0 (MH⁺).

[1001] **4-클로로-7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-6-카복사미드 (112)**: MeOH (10 mL) 내 화합물 **111** (50 mg, 170.44 μmol, 1 eq)의 혼합물에 NaBH₄ (12.90 mg, 340.88 μmol, 2 eq)을 10 °C에서 부가했다. 반응 혼합물을 이후 1 h 동안 50 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 aq 포화 NH₄Cl (30 mL)로 켄칭하고 EtOAc/*i*-PrOH (v/v=3:1, 5 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 화합물 **112**을 얻었다 (50 mg, 99.3% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₁₃H₁₃ClN₂O₃, 실험치 302.8 (MH+Na)⁺.

[1002] **1-((6-카바모일-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-일 아세테이트 (113)**: DCM (10 mL) 내 화합물 **112** (45 mg, 128.25 μmol, 1 eq)의 혼합물에 Ac₂O (65.46 mg, 641.24 μmol, 60.06 μL, 5 eq) 및 DMAP (15.67 mg, 128.25 μmol, 1 eq)을 10 °C에서 부가했다. 혼합물을 이후 16 h 동안 10 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 DCM (5 x 20 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (EtOAc 내 0-3% MeOH) 화합물 **113**를 얻었다 (45 mg, 86.98% 수율, 80% 순도). 다음에 대한 MS (EI): C₁₅H₁₅ClN₂O₄, 실험치 344.8 (MH+Na)⁺.

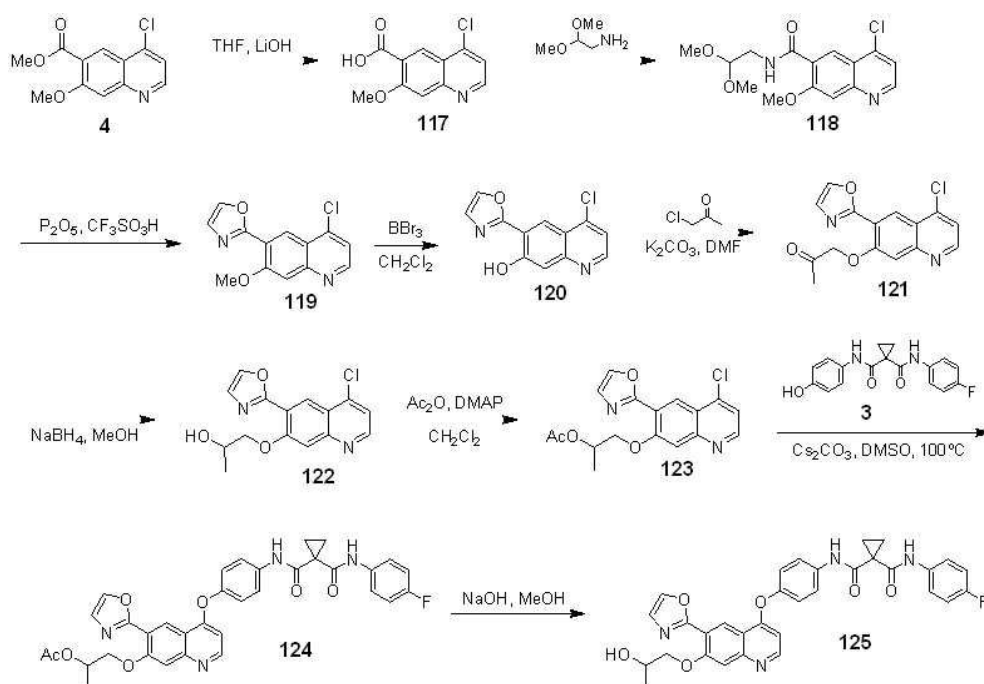
[1003] **1-((6-카바모일-4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사아미도)페녹시)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-일 아세테이트 (114)**: 포타슘 *t*-부톡사이드를 세슘 카보네이트로 치환하고 반응 혼합물을 100 °C까지 2 h 동안 가열함을 제외하고 화합물 **114**을 실시예 12에서 화합물 **43**에 대해 기술된 바와 유사한 방식으로 화합물 **113** 및 **3**로부터 합성했다 (40 mg, 72.9% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₃₂H₂₉FN₄O₇, 실험치 601.1 (MH⁺).

[1004] **1-N-[4-[6-카바모일-7-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (115)**: THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 내 화합물 **114** (40 mg, 63.27 μmol, 1 eq)의 용액에 LiOH·H₂O (26.55 mg, 632.71 μmol, 10 eq)을 부가했다. 혼합물을 1 h 동안 70 °C에서 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응을 DCM (30 mL)로 희석하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 MeCN (1 mL) 내에 현탁하고 5 min 동안 10 °C에서 교반했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 진공 하에서 건조시켜 화합물 **115**을 얻었다 (16.7 mg, 46.78% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.47 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.22 (d, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₇FN₄O₆, 실험치 559.1 (MH⁺).

[1005] 화합물 **94**을 화합물 **108**로 대체하고, 실시예 41에서 화합물 **94**로부터 화합물 **115**를 제조하기 위해 행해진 것과 유사한 순서로 다음 화합물을 제조했다:

[1006] **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시프로폭시)-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (116)**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.71 (dd, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 2.94 (d, 3H), 1.54 (s, 4H), 1.29 (d, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₁H₂₉FN₄O₆, 실험치 573.1 (MH⁺).

[1007] 실시예 42: **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시프로폭시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (125)**



4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (117): THF (30 mL) 및 물 (6 mL) 내 화합물 **4** (4.0 g, 15.89 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH·H₂O (1.33 g, 31.79 mmol, 2 eq)를 부가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 10 h 동안 교반했다. 생성된 고체를 여과하여 미정제 화합물 **117**을 백색 고체로서 얻었고 (4.4 g) 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₁H₈ClNO₃, 실험치 238.0 (MH⁺).

4-클로로-N-(2,2-디메톡시에틸)-7-메톡시퀴놀린-6-카복사미드 (118): THF (40 mL) 내 화합물 **117** (4 g, 16.83 mmol, 1 eq) 및 2,2-디메톡시에탄아민 (7.08 g, 67.33 mmol, 7.34 mL, 4 eq)의 용액에 T₃P (16.07 g, 50.50 mmol, 15.02 mL, 3 eq) 및 DIPEA (8.70 g, 67.33 mmol, 11.73 mL, 4 eq)를 부가했다. 생성된 반응 혼합물을 20 °C에서 15 h 동안 교반했다. 부가적 T₃P (5 mL) 및 2,2-디메톡시에탄아민 (3 mL)을 혼합물에 부가했고, 교반을 20 °C에서 25 h 동안 계속하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고 aq 1 M NaOH로 pH 9-10로 조정했다. 생성된 aq 혼합물을 EtOAc로 추출했다 (3 x 40 mL). 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaCl (15 mL)로 세척하고 농축시켜 미정제 화합물 **118**을 백색 고체로서 얻었고 (4.1 g, 73.5% 수율) 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₅H₁₇ClN₂O₄, 실험치 325.1 (MH⁺).

2-(4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-일)옥사졸 (119): 20 °C에서 질소 하에서 화합물 **118** (2.5 g, 7.70 mmol, 1 eq)에 이튼 시약 (메탄설폰산 내 7.7 wt%인 펜톡사이드 용액, 23.09 mmol, 46.97 mL, 3 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 145 °C에서 7 h 동안 가열했다. 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고 Et₃N로 pH 8-9로 조정했다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출했다 (4 x 40 mL). 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaCl (40 mL)로 세척하고 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 용리액의 0-80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 32 mL/min) 화합물 **119**을 백색 고체로서 얻었다 (1.38 g, 68.8% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.14 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₁₃H₉ClN₂O₂, 실험치 261.0 (MH⁺).

4-클로로-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-7-올 (120): 실시예 36에서 화합물 **94**을 화합물 **93**로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 **120**을 화합물 **119**로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₂H₇ClN₂O₂, 실험치 246.7 (MH⁺).

1-((4-클로로-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-온 (121): 실시예 41에서 화합물 **111**을 화합물 **94**로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 **121**을 화합물 **120**로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₅H₁₁ClN₂O₃, 실험치 302.7 (MH⁺).

1-((4-클로로-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (122): 실시예 41에서 화합물 **112**을 화합물 **111**로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 **122**을 화합물 **121**로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI):

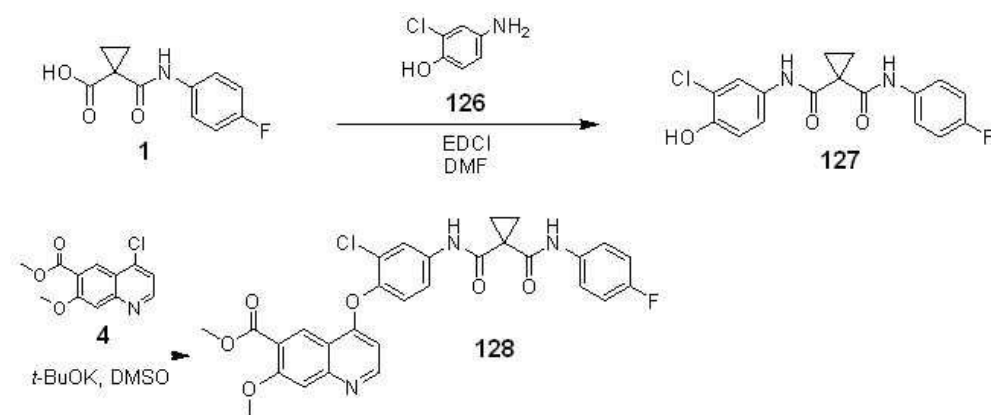
$C_{15}H_{13}ClN_2O_3$, 실험치 326.9 $[M+Na]^+$.

[1015] 1-((4-클로로-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-일 아세테이트 (123): 실시예 41에서 화합물 113을 화합물 112로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 123을 화합물 122로부터 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.41 - 5.49 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (d, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{17}H_{15}ClN_2O_4$, 실험치 347.1 (MH+).

[1016] 1-((4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)-6-(옥사졸-2-일)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-일 아세테이트 (124): 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43을 합성한 방식의 변형을 사용하여 화합물 124을 화합물 123 및 3로부터 합성했다. 포타슘 t-부톡사이드 대신 세슘 카보네이트를 치환하고 반응 혼합물을 100 °C까지 3 h 동안 가열했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{34}H_{29}FN_4O_7$, 실험치 625.0 (MH+).

[1017] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시프로폭시)-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (125): 물 (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 내 화합물 124 (400 mg, 640.4 μ mol, 1 eq)의 용액에 NaOH (51.23 mg, 1.28 mmol, 2 eq)을 부가하고, 혼합물을 20 °C에서 5 h동안 교반했다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석했다. 생성된 침전물을 여과하고 물 (2 x 5 mL) 및 MeOH (3 mL)로 세척했다. 고체를 이후 동결건조하여 화합물 125을 백색 고체로서 얻었다 (238.5 mg, 63.9% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.18 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.26 (d, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{32}H_{27}FN_4O_6$, 실험치 583.3 (MH+).

[1018] 실시예 43: 메틸 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (128)



[1019]

[1020] N-(3-클로로-4-하이드록시페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (127): 화합물 127을 실시예 1에서 화합물 1 및 2로부터 화합물 3의 제조와 유사한 방식으로 화합물 1 및 126로부터 합성했다 (1.9 g, 73.5% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03-8.85 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$, 실험치 349.0 (MH+).

[1021]

메틸 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (128): 화합물 128을 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 화합물 127 및 4로부터 합성했다 (0.8 g, 32.1% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{23}ClFN_3O_6$, 실험치 564.4 (MH+).

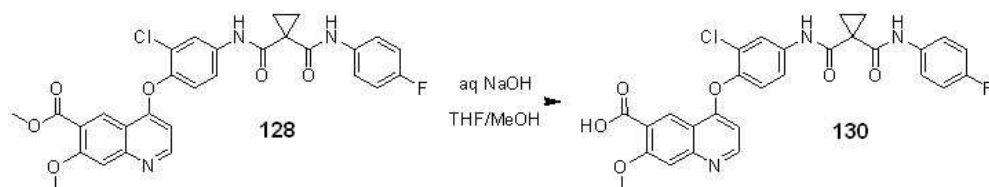
[1022]

다음 화합물을, 화합물 126을 4-아미노-2-플루오로페놀로 대체하고, 실시예 43에서 화합물 128을 합성한 것과

유사한 순서로 2 단계로 제조했다:

[1023] 메틸 4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (129): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$, 실험치 548.4 (MH+).

[1024] 실시예 44: 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (130)



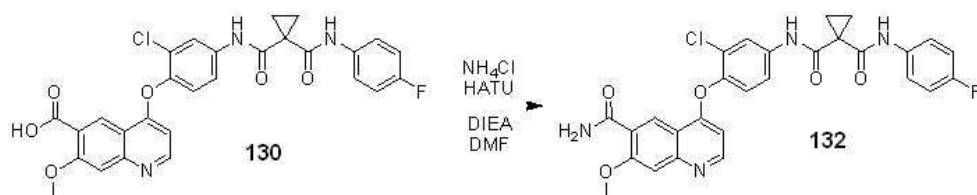
[1025]

[1026] 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (130): 화합물 130을 실시예 2에서 화합물 5로부터 화합물 6의 제조와 유사한 방식으로 화합물 128로부터 합성했다 (0.55 g, 76.6% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75-7.59 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.32 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_6$, 실험치 550.1 (MH+).

[1027] 다음 화합물을 실시예 44에서 화합물 128로부터 화합물 130의 제조와 유사한 방법으로, 화합물 129로부터 제조했다:

[1028] 4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산 (131): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.20 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.47 (d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$, 실험치 534.4 (MH+).

[1029] 실시예 45: 1-N'-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-클로로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (132)



[1030]

[1031] 1-N'-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-클로로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (132): 화합물 132을 실시예 3에서 화합물 6로부터 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 130로부터 합성했다 (43.1 mg, 40.9% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 6.37 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_5$, 실험치 549.4 (MH+).

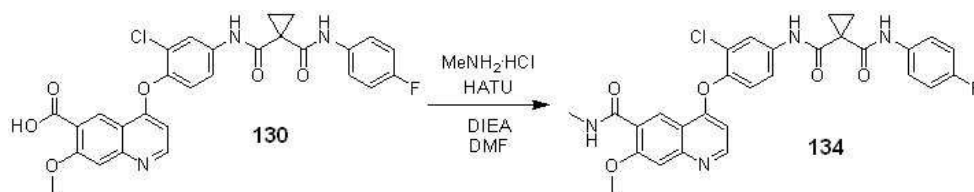
[1032] 다음 화합물을 실시예 45에서 화합물 132로부터 화합물 130의 제조와 유사한 방법으로 화합물 131로부터 제조했다:

[1033] 1-N'-[4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (133): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.93-7.88

(m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{22}F_2N_4O_5$, 실험치 533.5 (MH⁺).

[1034]

실시예 46: 1-N'-[3-클로로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (134)



[1035]

[1036]

1-N'-[3-클로로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (134): 화합물 134을 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 130로부터 합성했다 (49.7 mg, 48.6% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (br d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{24}ClFN_4O_5$, 실험치 563.1 (MH⁺).

[1037]

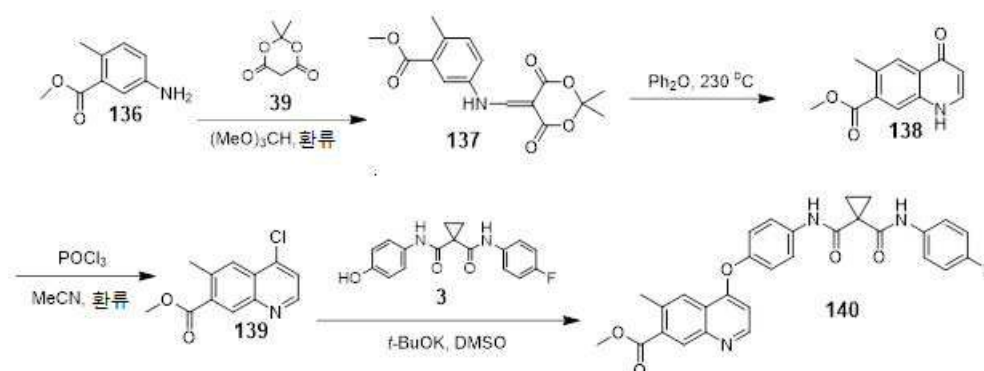
다음 화합물을 실시예 46에서 화합물 134로부터 화합물 130의 제조와 유사한 방법으로 화합물 131로부터 제조했다:

[1038]

1-N'-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (135): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{24}F_2N_4O_5$, 실험치 547.5 (MH⁺).

[1039]

실시예 47: 메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (140)



[1040]

[1041]

메틸 5-(((2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸)아미노)-2-메틸벤조에이트 (137): 화합물 137을 실시예 12에서 화합물 38 및 39로부터 화합물 40의 제조와 유사한 방식으로 화합물 136 및 39로부터 합성했다 (4.74 g, 81.7% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01-7.88 (d, 1H), 7.75-7.61 (dd, 1H), 7.45-7.30 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.67 (s, 6H).

[1042]

메틸 6-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-7-카복실레이트 (138): 화합물 138을 실시예 12에서 화합물 40로부터 화합물 41의 제조와 유사한 방식으로 화합물 137로부터 합성했다 (625 mg, 25.9% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{12}H_{11}NO_3$, 실험치 218.1 (MH⁺).

[1043]

메틸 4-클로로-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (139): 화합물 139을, 화합물 138을 니트 POCl₃ 대신 MeCN (10 mL)

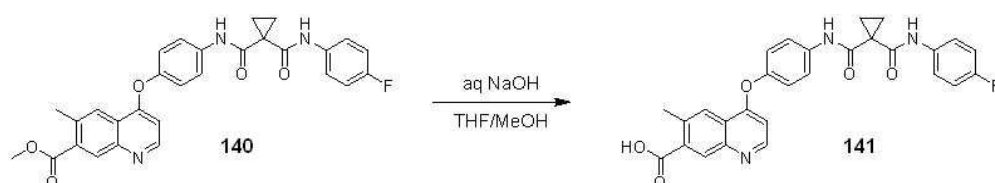
및 POCl_3 (3 mL)의 혼합물 내에서 가열한 것을 제외하고 실시예 12에서 화합물 42에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로 화합물 138로부터 합성했다(445 mg, 65.6% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$, 실험치 236.3 (MH⁺).

[1044]

메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (140): 화합물 140을 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 화합물 139 및 3로부터 합성했다 (320 mg, 36.7% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66-8.61 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78-7.71 (d, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.28-7.22 (d, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.71-6.67 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$, 실험치 514.1 (MH⁺).

[1045]

실시예 48: 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실산 (141)



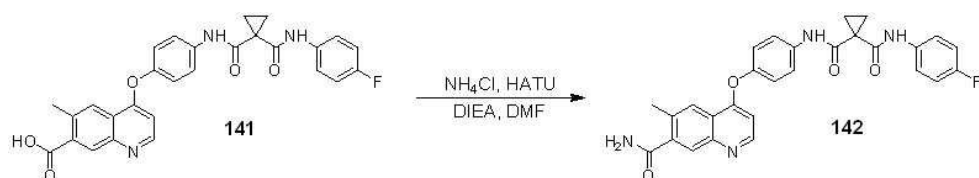
[1046]

[1047]

4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실산 (141): 화합물 141을 실시예 2에서 화합물 5로부터 화합물 6의 제조와 유사한 방식으로 화합물 140로부터 합성했다 (100 mg, 93.5% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66-8.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78-7.73 (d, 2H), 7.78-7.71 (dd, 2H), 7.28-7.24 (d, 2H), 7.11-7.03 (t, 2H), 6.73-6.69 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.65 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$, 실험치 500.5 (MH⁺).

[1048]

실시예 49: 1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (142)



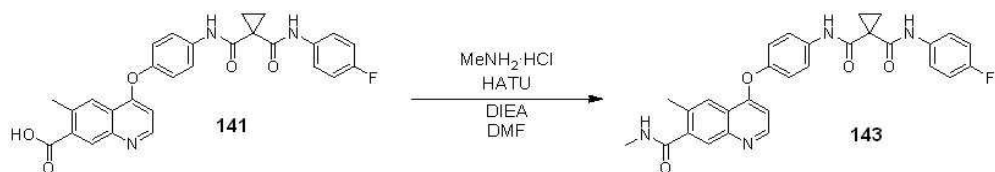
[1049]

[1050]

1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (142): 화합물 142을 실시예 3에서 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 141로부터 합성했다 (17.4 mg, 34.9% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65-8.57 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78-7.70 (d, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.69-6.63 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 499.1 (MH⁺).

[1051]

실시예 50: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (143)



[1052]

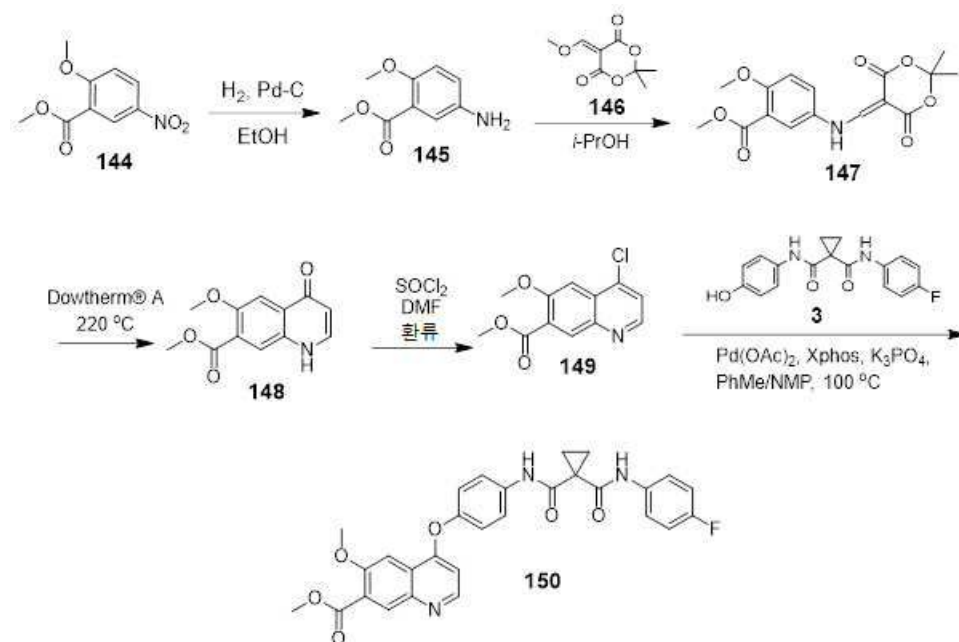
[1053]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (143): 화합물 143을 실시예 4에서 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 141로부터 합성했다 (11.9 mg, 17.8% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64-8.55 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78-7.68 (d, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.28-7.18 (d, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.70-6.61 (d, 1H), 2.98 (s, 3H),

2.60 (s, 3H), 1.64 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{25}FN_4O_4$, 실험치 513.1 (MH⁺).

[1054]

실시예 51: 메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실레이트 (150)



[1055]

[1056]

메틸 5-아미노-2-메톡시벤조에이트 (145): EtOH (50 mL) 내 화합물 144 (5.00 g, 23.68 mmol, 1 eq)의 용액에 10% Pd/C (500 mg)을 부가하고, 생성된 혼합물을 탈기하고 H₂ 하에서 피징했다. 반응 혼합물을 H₂ 하에서 (15 psi) 25 °C에서 12 h동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 화합물 145 (4.5 g, 99.6% 수율)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H).

[1057]

메틸 5-(((2,2-디메틸-4,6-디옥소-1,3-디옥산-5-일리덴)메틸)아미노)-2-메톡시벤조에이트 (147): 이소프로판올 (40 mL) 내 화합물 146 (1.95 g, 10.49 mmol, 1 eq)의 현탁액에 화합물 145 (2 g, 10.49 mmol, 1 eq)을 조금씩 20 °C에서 부가했다. 반응을 80 °C에서 30 min동안 가열했다. 혼합물을 20 °C까지 냉각시키고, 침전물을 수집하고, tert-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 세척하고, 건조시켜 화합물 147을 얻었다 (3.3 g, 93.82% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).

[1058]

메틸 6-메톡시-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-7-카복실레이트 (148): 220 °C에서 DOWTHERM® A (공용의 혼합물 26.5% 디페닐 + 73.5% 디페닐 옥사이드)(CAS Reg. 번호 8004-13-5) (10 mL)에 화합물 147 (1.0 g, 2.98 mmol, 1 eq)을 조금씩 부가했다. 반응을 220 °C에서 10 min동안 교반했다. 반응을 20-25 °C까지 냉각시키고 이후 석유 에테르 (50 mL)로 희석했다. 생성된 잔사를 수집하고, 석유 에테르 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조시켜 화합물 148을 얻었다 (800 mg, 69.07% 수율, 60% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[1059]

메틸 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-카복실레이트 (149): SOCl₂ (10 mL) 내 화합물 148 (700 mg, 1.80 mmol, 1 eq)의 혼합물에 5 방울의 DMF를 부가했다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔사를 aq 포화 NaHCO₃ (20 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (50 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 25mL/min에서 용리액의 0-30% EtOAc/석유 에테르 구배) 화합물 149을 얻었다 (220 mg, 46.14% 수율, 95% 순도). ¹H NMR (400 MHz,

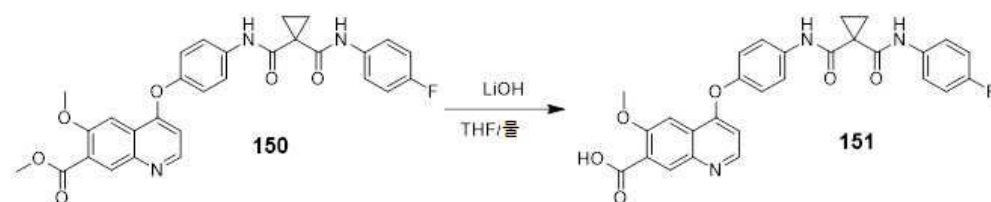
CDCl_3) δ 8.71 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$, 실험치 252.3 (MH⁺).

[1060]

메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실레이트 (150): 톨루엔 (3 mL) 및 1-메틸-2-피롤리딘온 (0.5 mL) 내 화합물 **149** (190 mg, 679.47 μmol , 1 eq), 화합물 **3** (235 mg, 747.67 μmol , 1.1 eq), K_3PO_4 (190 mg, 895.10 μmol , 1.32 eq), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) (33 mg, 69.22 μmol , 0.1 eq)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8 mg, 35.63 μmol , 0.05 eq)을 질소 하에서 추가했다. 반응을 100 °C에서 3 h 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 불용성 물질을 여과제거했다. 여과액을 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (50 mL), 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 25mL/min에서 용리액의 0 내지 대략 50% EtOAc/석유 에테르 구매) 화합물 **150**을 얻었다 (170 mg, 46.06% 수율, 97.49% 순도). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.71–7.62 (m, 3H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.79–1.74 (m, 2H), 1.69–1.64 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$, 실험치 530.2 (MH⁺).

[1061]

실시예 52: 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]-아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실산 (151)



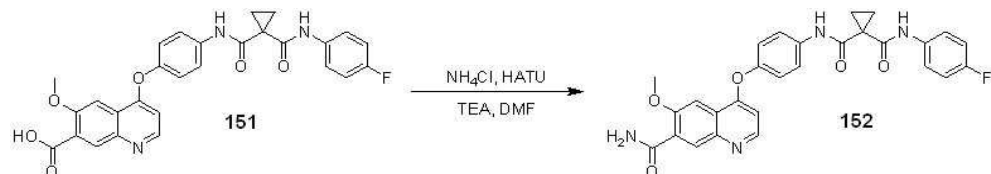
[1062]

[1063]

4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]-아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실산 (151): 화합물 **151**을 실시예 25에서 화합물 **80**로부터 화합물 **81**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **150**로부터 합성했다 (110 mg, 75.2% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.69–7.59 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.53–1.42 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$, 실험치 516.1 (MH⁺).

[1064]

실시예 53: 1-N-[4-(7-카바모일-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (152)



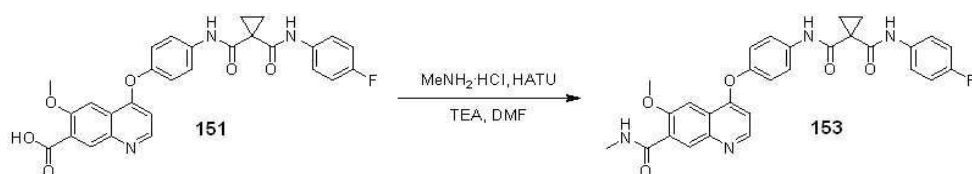
[1065]

[1066]

1-N-[4-(7-카바모일-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (152): 화합물 **152**을 실시예 3에서 화합물 **6**로부터 화합물 **7**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **151**로부터 합성했다 (25.6 mg, 30.7% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.67–7.60 (m, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 515.1 (MH⁺).

[1067]

실시예 54: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메톡시-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (153)



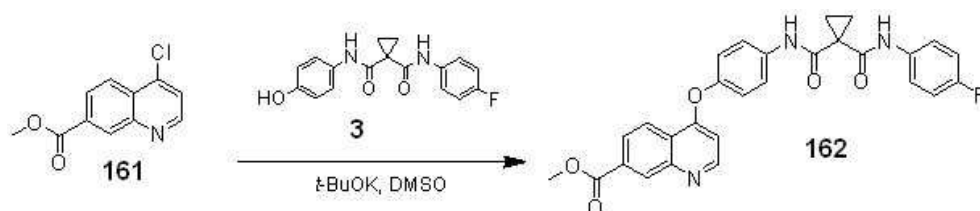
[1068]

[1069]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메톡시-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (153): 화합물 153을 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 151로부터 합성했다 (25.2 mg, 53.1% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.39 (q, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 1.52-1.44 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$, 실험치 529.1 (MH⁺).

[1070]

실시예 56: 메틸 4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실레이트 (162)



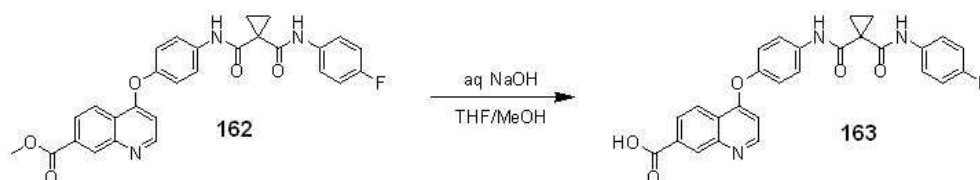
[1071]

[1072]

메틸 4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실레이트 (162): 화합물 162을 실시예 12에서 화합물 42 및 3로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 화합물 161 및 3로부터 합성했다 (20 mg, 16% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$, 실험치 500.1 (MH⁺).

[1073]

실시예 57: 4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실산 (163)



[1074]

[1075]

4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실산 (163): 화합물 163을 실시예 2에서 화합물 5로부터 화합물 6의 제조와 유사한 방식으로 화합물 162로부터 합성했다 (70 mg, 68.4% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.69 (d, 1H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$, 실험치 486.1 (MH⁺).

[1076]

실시예 58: 1-N-[4-(7-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (164)



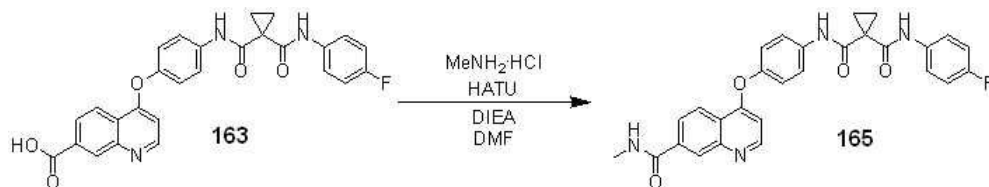
[1077]

[1078]

1-N-[4-(7-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)-시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (164): 화

합물 164을 실시예 3에서 화합물 6로부터 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 163로부터 합성했다 (17.7 mg, 56.2% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 485.1 (MH+).

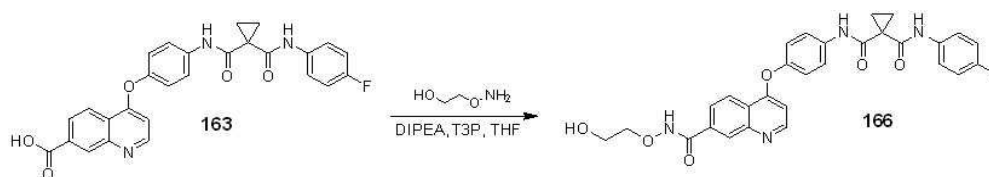
[1079] 실시예 59: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (165)



[1080]

[1081] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (165): 화합물 165을 실시예 4에서 화합물 6로부터 화합물 8의 제조와 유사한 방식으로 화합물 163로부터 합성했다 (16.5 mg, 33.9% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (br s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.11 (d, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 499.1 (MH+).

[1082] 실시예 60: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)-퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (166)



[1083]

[1084] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)-퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (166): 화합물 166을 실시예 6에서 화합물 6로부터 화합물 26의 제조와 유사한 방식으로 화합물 163로부터 합성했다 (27 mg, 46.2% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 1.66 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6$, 실험치 545.1 (MH+).

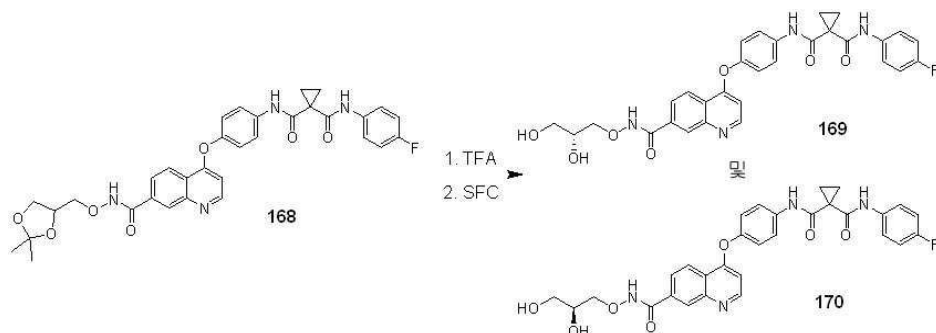
[1085] 다음 화합물을 실시예 60에서 화합물 166와 유사한 방법으로 제조했다:

[1086] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(옥세탄-3-일옥시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (167): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.88 - 4.81 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6$, 실험치 557.1 (MH+).

[1087] N-(4-((7-(((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)카바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (168): 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6$, 실험치 615.3 (MH+).

[1088] 실시예 61: 1-N-[4-[7-[[[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (169) 및 1-N-[4-[7-[[[(2S)-2,3-디하이드록시프로폭시]카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (170)

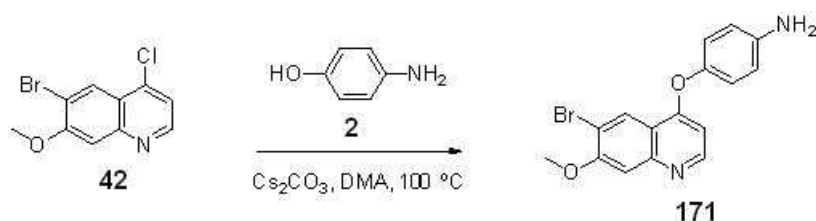
로판-1,1-디카복사미드 (170)



1-N-[4-[7-[[[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (169) 및

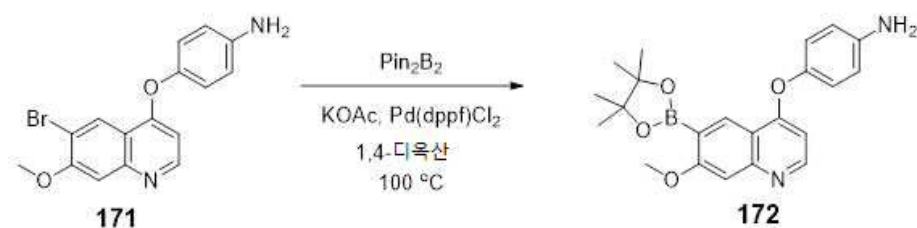
1-N-[4-[7-[[[(2S)-2,3-디하이드록시프로폭시]카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (170): 화합물 169 및 170을 실시예 7에서 화합물 28로부터 화합물 30 및 31의 제조와 유사한 방식으로 화합물 168로부터 합성했다. 화합물 169: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 1.66 (d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_7$, 실험치 575.2 (MH $^+$). 화합물 170: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 1.66 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_7$, 실험치 575.1 (MH $^+$).

실시예 62: 4-((6-브로모-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (171)



4-((6-브로모-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (171): DMA (15 mL) 내 화합물 42 (1.75 g, 6.38 mmol) 및 4-아미노페놀 2 (1.1 g, 10 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (3.3 g, 10 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 100 °C에서 2 h 동안 교반했다. 혼합물을 20 °C까지 냉각시키고, 물로 희석하고, 여과했다. 미정제 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 171을 얻었다 (900 mg, 40% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 실험치: 345 (MH $^+$).

실시예 63: 4-((7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (172)

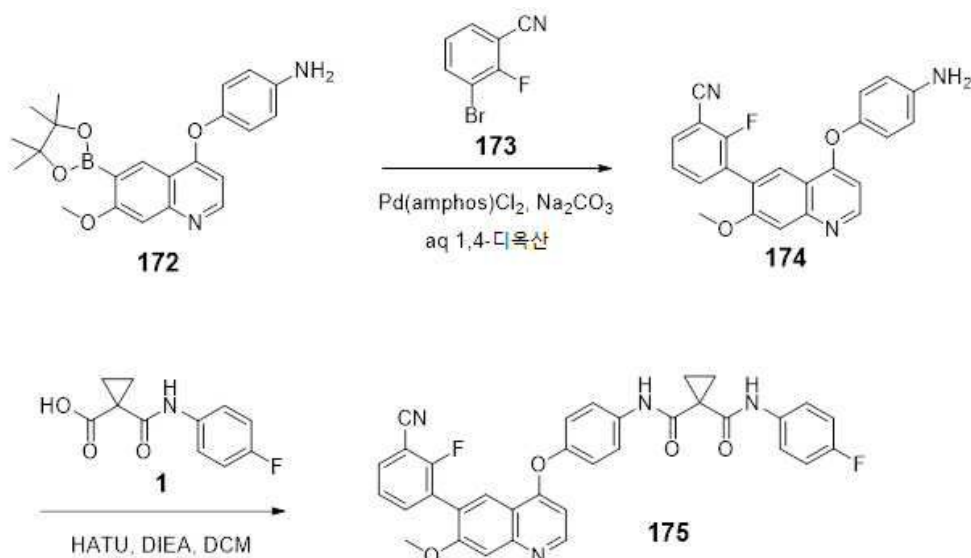


4-((7-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (172): 1,4-디옥산 (3 mL) 내 화합물 171 (200 mg, 0.58 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (220 mg, 0.87 mmol), 및 포타슘 아세테이트 (170 mg, 1.7 mmol)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (42 mg, 0.06 mmol)을 부가했다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 2 h

동안 가열했다. 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 이후 aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시켰고, 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **172**를 얻었다 (43% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{22}H_{25}BN_2O_4$, 실험치: 393 (MH⁺).

[1097]

실시예 64: 1-N-[4-[6-(3-시아노-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**175**)



[1098]

[1099]

3-(4-(4-아미노페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)-2-플루오로벤조니트릴 (**174**): 마이크로파 반응 튜브 내에서 화합물 **172** (50 mg, 0.13 mmol), 화합물 **173** (25 mg, 0.13 mmol), Na_2CO_3 (41 mg, 0.39 mmol), 비스(디-*tert*-부틸 (4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (9 mg, 0.013 mmol), 1,4-디옥산 (2 mL), 및 물 (0.4 mL)을 혼합했다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 5 min 동안 150 °C에서 조사했다. 냉각 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했고, aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **174**를 얻었다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{23}H_{16}FN_2O_2$, 실험치: 386 (MH⁺).

[1100]

1-N-[4-[6-(3-시아노-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**175**): DCM (2 mL) 내 화합물 **174**, 화합물 **1** (22 mg, 0.1 mmol) 및 DIEA (25 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 HATU (38 mg, 0.1 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 반응이 완료될 때까지 교반하고 이후 EtOAc로 희석하고, aq 포화 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **175**를 얻었다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{34}H_{24}F_2N_4O_4$, 실험치 591 (MH⁺).

[1101]

다음 화합물을 실시예 64에서 화합물 **172**로부터 2 단계로 화합물 **175**를 합성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 제조했다:

[1102]

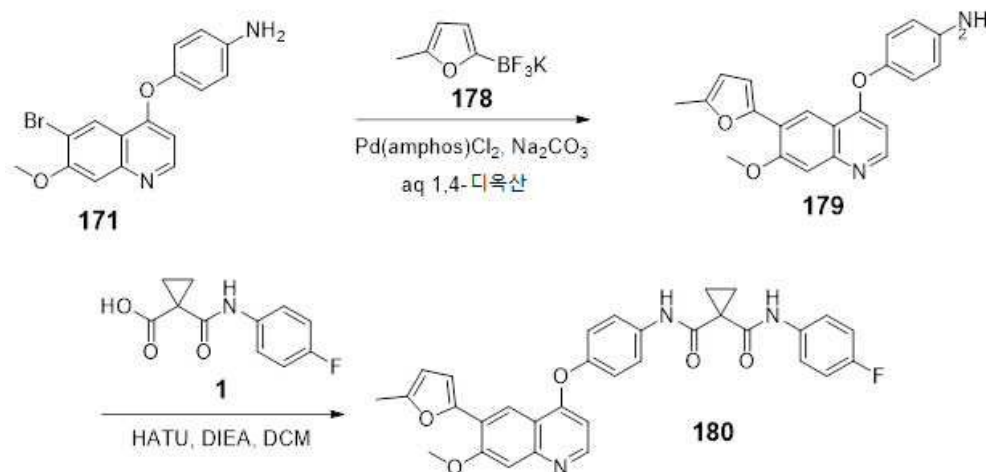
1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-2-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**176**): 2-브로모피리딘을 화합물 **173** 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{32}H_{25}FN_4O_4$, 실험치 549 (MH⁺).

[1103]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-(1-메틸이미다졸-4-일)퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**177**). 4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸을 화합물 **173** 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{26}FN_5O_4$, 실험치 552 (MH⁺).

[1104]

실시예 65: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-(5-메틸퓨란-2-일)퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**180**)



[1105]

[1106]

4-((7-메톡시-6-(5-메틸퓨란-2-일)퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (179): 마이크로파 반응 튜브 내에서 화합물 171 (100 mg, 0.29 mmol), 화합물 178 (82 mg, 0.43 mmol), Na₂CO₃ (92 mg, 0.9 mmol), 비스(디-*tert*-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (20 mg, 0.029 mmol), 1,4-디옥산 (2.5 mL), 및 물 (0.5 mL)을 혼합했다. 생성된 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 5 min 동안 150 °C에서 조사했다. 냉각 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했고, aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 179을 얻었다. 다음에 대한 MS (EI): C₂₁H₁₈N₂O₃, 실험치: 347 (MH⁺).

[1107]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(5-메틸퓨란-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (180): 실시예 64에서 화합물 175을 화합물 174로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 180을 화합물 179로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₂H₂₆FN₃O₅, 실험치 552 (MH⁺).

[1108]

다음 화합물을 실시예 65에서 화합물 171로부터 2 단계로 화합물 180를 합성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 제조했다:

[1109]

tert-부틸 2-[4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]-아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]피롤-1-카복실레이트 (181): *t*-부틸 2-(트리플루오로-14-보란에닐)-1H-피롤-1-카복실레이트, 포타슘 염을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₆H₃₃FN₃O₆, 실험치 637 (MH⁺).

[1110]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1-메틸피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (182): 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₁H₂₆FN₅O₄, 실험치 552 (MH⁺).

[1111]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,2-옥사졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (183): 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₃FN₄O₅, 실험치: 539 (MH⁺).

[1112]

1-N-[4-[6-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (184): 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₂H₂₇FN₄O₅, 실험치 567 (MH⁺).

[1113]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (185): 5-(트리플루오로-14-보란에닐)-1H-피라졸, 포타슘 염을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₄FN₅O₄, 실험치 538 (MH⁺).

[1114]

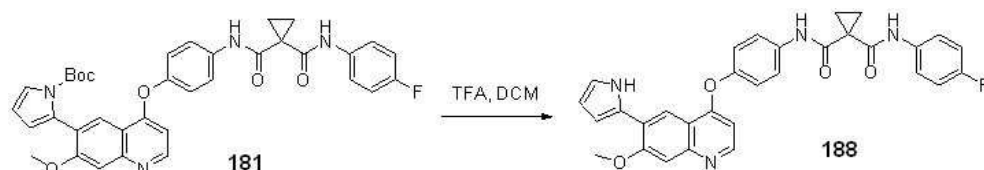
1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (186): 4-(트리플루오로-14-보란에닐)-1H-피라졸, 포타슘 염을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₄FN₅O₄; 실험치 538 (MH⁺).

[1115]

1-N-[4-(6-시클로프로필-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드

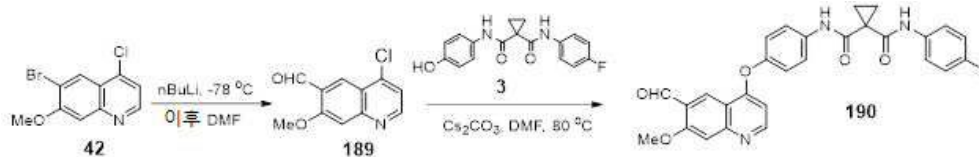
드 (187): 시클로프로필트리플루오로-14-보란, 포타슘 염을 화합물 178 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{26}FN_3O_4$, 실험치 512 (MH⁺).

실시예 66: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피롤-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (188)



1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피롤-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (188): 화합물 181 및 과잉 TFA를 DCM 내 실온에서 반응이 완료될 때까지 교반했다. 혼합물을 농축시키고 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 188을 얻었다 (50% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{31}H_{25}FN_4O_4$, 실험치: 537 (MH⁺).

실시예 67: N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((6-포르밀-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (190)

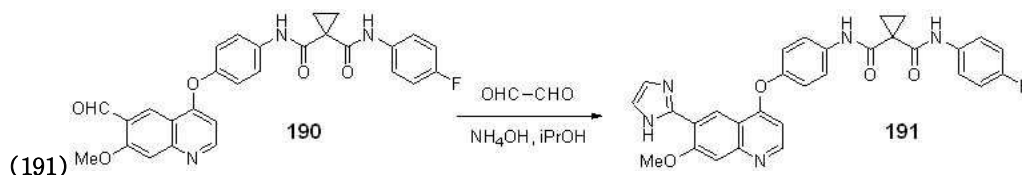


미드 (190)

4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-카르보알데히드 (189): THF (8 mL) 내 화합물 42 (320 mg, 1.17 mmol)의 -78 °C 혼합물에 nBuLi (0.6 mL, 2.5 M THF 내, 1.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 -78 °C에서 45 min 동안 교반했고, 이후 DMF (0.5 mL)을 부가했다. 혼합물을 0 °C까지 데웠고, 교반을 1 h 동안 계속했다. 반응을 포화 NH₄Cl로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 상을 농축시켰고, 미정제 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 189을 얻었다 (130 mg, 50% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{11}H_8ClNO_2$, 실험치 222 (MH⁺).

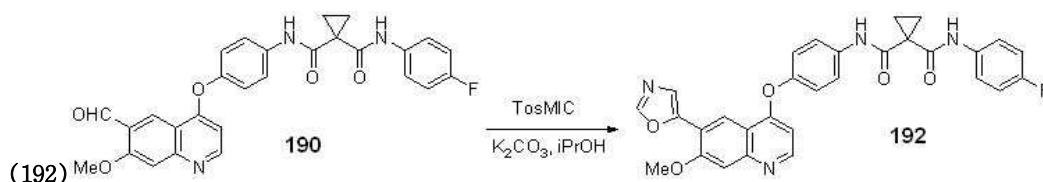
N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((6-포르밀-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (190): 화합물 190을 실시예 12에서 포타슘 t-부톡사이드를 세슘 카보네이트로 대체하고 용매로서 DMF를 사용하고, 화합물 42로부터 화합물 43를 합성하기 위해 사용된 방법의 변형을 사용하여 화합물 189로부터 합성했다.

실시예 68: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1H-이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드



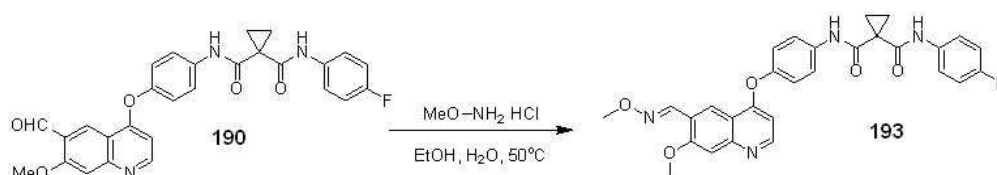
1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1H-이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (191): 화합물 190 (60 mg, 0.12 mmol), 글리옥살 (60 mg, 물 내 40%) 및 암모늄 하이드록사이드 (130 mg, 물 내 30%)를 iPrOH (1.5 mL) 내에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 주변 (룸) 온도에서 12 h 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 aq 포화 NaCl로 세척했다. 유기 상을 농축시키고 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 191을 얻었다 (35 mg, 54% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{24}FN_5O_4$, 실험치 538.1 (MH⁺).

실시예 69: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드



[1125] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (192): 화합물 190 (30 mg, 0.06 mmol), TosMIC (15 mg, 0.08 mmol), 및 K_2CO_3 (15 mg, 0.11 mmol)을 iPrOH (1 mL) 내에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 30 min동안 교반했다. 혼합물을 건조시까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물로 세척하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 192을 얻었다 (14 mg, 43% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{23}FN_4O_5$, 실험치 539 (MH⁺).

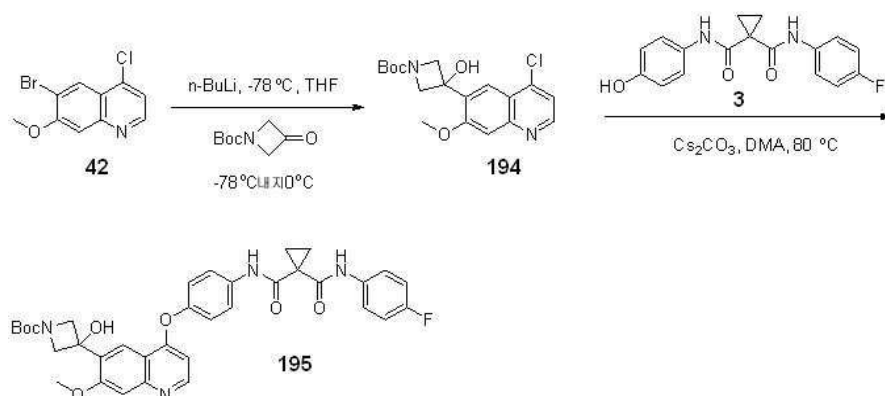
[1126] 실시예 70: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (193)



[1127]

[1128] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (193): EtOH (3 mL) 및 물 (0.6 mL) 내 화합물 190 (150 mg, 300.31 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 O-메틸하이드록실아민-HCl (41.74 mg, 500 μ mol, 1.7 eq)을 추가했다. 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 교반했다. 생성된 침전물을 여과하고, 50 mL의 물 내에서 슬러리화하고, 다시 여과했다. 필터 케이크를 동결건조하여 화합물 193를 얻었다(125.0 mg, 73.2% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.32 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.72 (br d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.49 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{25}FN_4O_5$, 실험치 529.2 (MH⁺).

[1129] 실시예 71: tert-부틸 3-[4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 (195)



[1130]

[1131] tert-부틸 3-(4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 (194): 화합물 42 (200 mg, 0.73 mmol) 및 THF (4 mL)의 혼합물을 -78 °C까지 냉각했다. n-BuLi (0.4 mL, 1.0 mmol, THF 내 2.5 M)을 천천히 추가했다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 40 min동안 교반했다. THF (0.5 mL) 내 N-Boc 3-옥소아제티딘 (125 mg, 0.73 mmol)의 용액을 추가했다. 반응 혼합물을 0 °C까지 데웠고, 교반을 1 h 동안 계속했다. 반응을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시켰고, 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 194을 얻었다 (38% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{18}H_{21}ClN_2O_4$, 실험치: 365 (MH⁺).

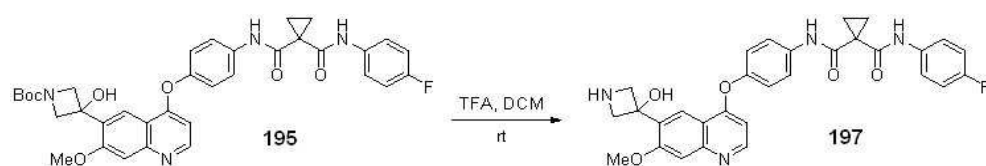
[1132] tert-부틸 3-[4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]-

3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 (195): 화합물 195을, t-부톡사이드 대신 세슘 카보네이트를 사용했고, DMF가 용매이고 반응 온도는 80 °C, 및 반응 시간은 12 h임을 제외하고 실시예 12에서 화합물 42로부터 화합물 43의 제조와 유사한 방식으로 화합물 194로부터 합성했다. 화합물 195을 68% 수율로 수득했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{35}H_{35}FN_4O_7$, 실험치 643 (MH⁺).

[1133] Boc 보호된 아제티딘-3-온을 대체하여 옥세탄-3-온을 사용하여 실시예 71에서 화합물 195와 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조했다:

[1134] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (196). 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{26}FN_3O_6$, 실험치 544 (MH⁺).

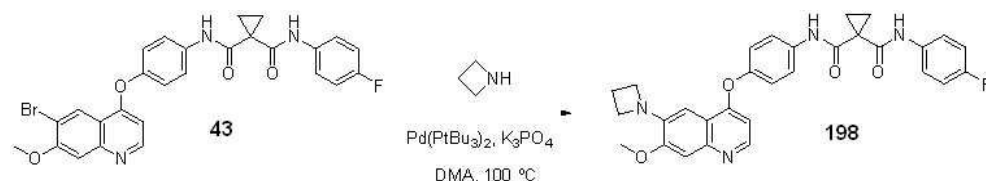
[1135] 실시예 72: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (197)



[1136]

[1137] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (197): 화합물 197을 실시예 66에서 화합물 181로부터 화합물 188의 제조와 유사한 방식으로 화합물 195로부터 합성했다 (55% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{27}FN_4O_5$, 실험치 543 (MH⁺).

[1138] 실시예 73: 1-N-[4-[6-(아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (198)



[1139]

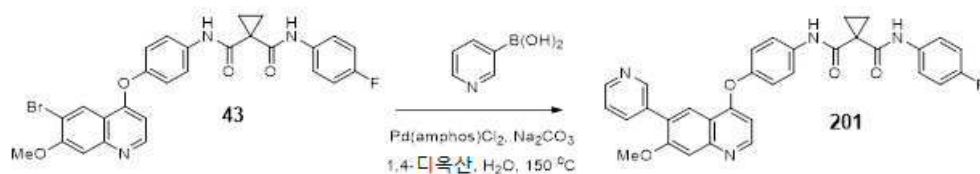
[1140] 1-N-[4-[6-(아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (198): DMA (2 mL) 내 화합물 43 (150 mg, 0.27 mmol), 아제티딘 (300 mg, 5.25 mmol), 및 K_3PO_4 (212 mg, 1.0 mmol)의 혼합물에 비스(tri-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)을 부가했다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 12 h 동안 교반했다. 냉각 후, 물을 부가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했고, aq 포화 NaCl로 세척하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 198을 얻었다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{27}FN_4O_4$, 실험치 527 (MH⁺).

[1141] 다음 화합물을 실시예 73에서 화합물 43로부터 화합물 198의 합성과 유사한 방법으로 화합물 43로부터 제조했다:

[1142] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (199): 아제티딘-3-올을 아제티딘 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{27}FN_4O_5$, 실험치 543 (MH⁺).

[1143] 1-N-[4-[6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (200): 3,3-디플루오로아제티딘의HCl 염을 아제티딘 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{30}H_{25}F_3N_4O_4$, 실험치 563 (MH⁺).

[1144] 실시예 74: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-3-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (201)



[1145]

[1146]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-3-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (201): 마이크로파 반응 튜브 내에서 화합물 **43** (50 mg, 0.09 mmol), 3-피리디닐보론산 (16 mg, 0.13 mmol), Na_2CO_3 (28 mg, 0.27 mmol), 비스(디-*tert*-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (6 mg, 0.009 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL), 및 물 (0.3 mL)을 혼합했다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 10 min 동안 150 °C에서 조사했다. 냉각 후, 혼합물을 EtOAc로 추출했고, aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **201**을 얻었다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 549 (MH⁺).

[1147]

다음 화합물을 실시예 74에서 화합물 **201**을 화합물 **43**로부터 제조하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 **43**로부터 제조했다:

[1148]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-4-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (202): 피리딘-4-일보론산을 3-피리디닐보론산 대신 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$, 실험치 549 (MH⁺).

[1149]

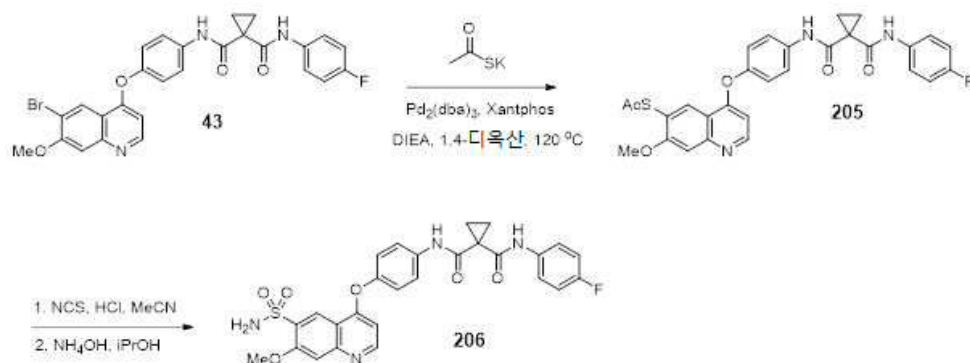
다음 화합물을 실시예 74에서 화합물 **43** 및 3-피리디닐보론산으로부터 화합물 **201**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **44** 및 5-(트리플루오로-14-보란에닐)-1H-피라졸의 포타슘 염으로부터 제조했다:

[1150]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (204): 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$, 실험치 508 (MH⁺).

[1151]

실시예 75: **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-설펜모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (206)**



[1152]

[1153]

S-(4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)-7-메톡시퀴놀린-6-일)에탄티오에이트 (205): 1,4-디옥산 (4 mL) 내 화합물 **43** (200 mg, 0.36 mmol), 포타슘 에탄티오에이트 (83 mg, 0.72 mmol), 및 DIEA (0.5 mL)의 혼합물에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.017 mmol) 및 Xantphos (20 mg, 0.035 mmol)을 부가했다. 생성된 혼합물을 120 °C에서 마이크로파 조사 하에서 15 min 동안 교반했다. 냉각 후, EtOAc 및 물을 부가했다. 임의의 불용성 물질을 여과했다. 여과액을 aq 포화 NaCl로 세척하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **205**을 얻었다 (37% 수율 플러스 50%의 화합물 **43** 회수했다).

[1154]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-설펜모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (206): N-클로로숙신이미드 (80 mg, 0.6 mmol)을 2N HCl (0.5 mL) 및 MeCN (3 mL)의 혼합물에 부가했고, 생성된 혼합물을 0 °C까지 냉각했다. MeCN (1.5 mL) 내 화합물 **205** (80 mg, 0.15 mmol)의 용액을 부가했다. 0 °C에서 2 h 동안 교반 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고 농축시켰다. 생성

된 미정제 설폰일 클로라이드를 *i*-PrOH (2 mL) 내에 용해시키고, 여기에 과잉 NH₄OH를 실온에서 부가했다. 반응을 완료후, 혼합물을 농축시켰고, 미정제 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **206**을 얻었다 (60% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₃FN₄O₆S, 실험치 551 (MH⁺).

[1155] 다음 화합물을 실시예 75의 제 2 단계에서 화합물 **205**로부터의 화합물 **206**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **205**로부터 제조했다:

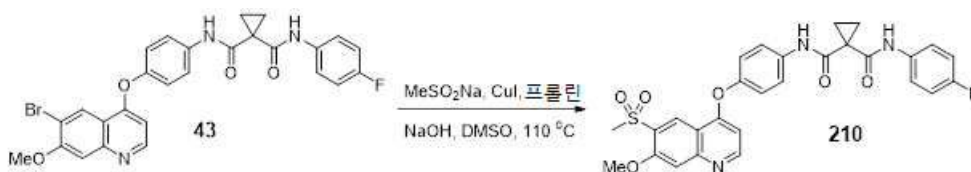
[1156] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸설폰아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**207**): NH₄OH를 메틸아민으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₅FN₄O₆S, 실험치 565.1 (MH⁺)

[1157] 1-N-[4-[6-(에틸설폰아미노)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**208**): NH₄OH를 에틸아민으로 대체했다. 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₇FN₄O₆S, 실험치 579 (MH⁺).

[1158] 실시예 75에서 화합물 **206**을 화합물 **43**로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 다음 화합물을 화합물 **44**로부터 합성했다.

[1159] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(6-설폰아미노퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**209**). 다음에 대한 MS (EI): C₂₆H₂₁FN₄O₅S, 실험치 521 (MH⁺).

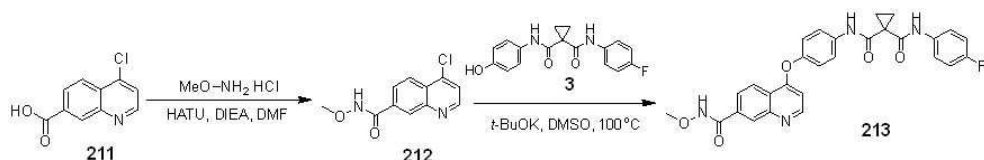
[1160] 실시예 76: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-메틸설폰아미노퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**210**)



[1161]

[1162] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-메틸설폰아미노퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**210**): 화합물 **43** (100 mg, 0.18 mmol), 소듐 메탄설폰에이트 (40 mg, 0.36 mmol), CuI (5 mg), 프롤린 (6 mg), 및 NaOH (3 mg)을 DMSO (1 mL) 내에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 110 °C에서 14 h동안 교반했다. 실온까지 냉각 후, 물을 부가했다. 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 EtOAc로 세척했다. EtOAc 여과액을 농축시키고 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **210**을 얻었다 (8% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₄FN₃O₆S, 실험치 550 (MH⁺).

[1163] 실시예 77: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (**213**)



[1164]

[1165] 4-클로로-N-메톡시퀴놀린-7-카복사미드 (**212**): DMF (5 mL) 내 화합물 **211** (60 mg, 289.00 μmol, 1 eq), HATU (180.00 mg, 473.40 μmol, 1.64 eq) 및 DIEA (150.00 mg, 1.16 mmol, 202.16 μL, 4.02 eq)의 혼합물에 O-메틸하이드록실아민 염산 (54.00 mg, 646.57 μmol, 49.09 μL, 2.24 eq)을 한 번에 부가했다. 혼합물을 20-30 °C에서 0.5 h동안 교반하고 이후 물 (10 mL) 및 EtOAc (2 x 10 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기 추출물을 분리하고, aq 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **212** (140 mg, 미정제)을 얻었고, 이를 다음 단계에 바로 추가 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₁H₉ClN₂O₂, 실험치 236.9 (MH⁺).

[1166]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (213): DMSO (5 mL) 내 화합물 **212** (140 mg, 591.58 μ mol, 1 eq) 및 화합물 **3** (280.00 mg, 890.84 μ mol, 1.51 eq)의 혼합물에 t-BuOK (133 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq)을 한 번에 부가하고, 생성된 혼합물을 100 °C에서 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 EtOAc (2 x 10 mL) 사이에서 분배시켰다. 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 prep HPLC에 의해 정제하여 (염기성 조건; 칼럼: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 32%-57%, 6.5min) 화합물 **213**을 얻었다 (7.9 mg, 2.54% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₈H₂₃FN₄O₅, 실험치 515.1 (MH⁺).

[1167]

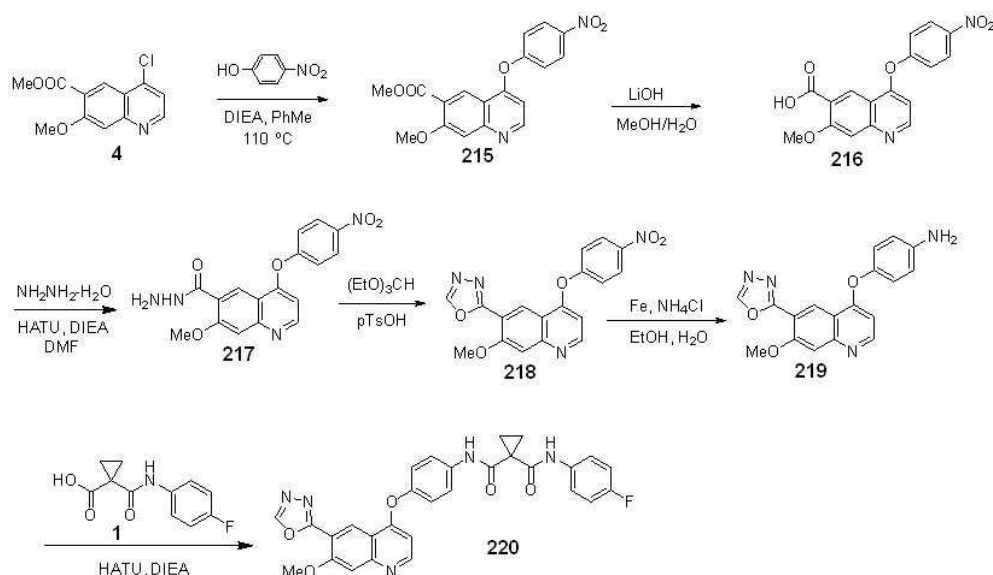
다음 화합물을 실시예 77에서 화합물 **213**을 화합물 **211**으로부터 제조하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 **211**로부터 제조했다:

[1168]

1-N-[4-[7-(에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (214): 제 1 단계에서 O-메틸하이드록실아민 염산을 에틸아민 염산으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.31 (br s, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.18 (t, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₅FN₄O₄, 실험치 513.1 (MH⁺).

[1169]

실시예 78: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (220)



[1170]

메틸 7-메톡시-4-(4-니트로페녹시)퀴놀린-6-카복실레이트 (215): 화합물 **4** (300 mg, 1.2 mmol), 4-니트로페놀 (200 mg, 1.42 mmol), 및 DIEA (230 mg, 1.78 mmol)을 톨루엔 (1 mL) 내에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 110 °C에서 12 h 동안 교반했다. 냉각 후, 물을 부가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 상을 aq 포화 NaCl로 세척하고, 농축시키고 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **215**을 얻었다 (150 mg, 36%). 다음에 대한 MS (EI): C₁₈H₁₄N₂O₆, 실험치: 355 (MH⁺).

[1172]

7-메톡시-4-(4-니트로페녹시)퀴놀린-6-카복실산 (216): 화합물 **216**을 실시예 25에서 화합물 **81**의 제조와 유사한 방식으로 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₇H₁₂N₂O₆, 실험치: 341 (MH⁺).

[1173]

7-메톡시-4-(4-니트로페녹시)퀴놀린-6-카보히드라지드 (217): DMF (2 mL) 내 화합물 **216** (45 mg, 0.13 mmol) 및 DIEA (51 mg, 0.4 mmol)의 용액에 HATU (100 mg, 0.26 mmol)을 부가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반했고, 이후 과잉 NH₂NH₂·H₂O를 부가했다. 반응을 완료 후, 물을 부가했다. 침전물을 여과하고 진공 하

에서 건조시켜 미정제 화합물 **217**을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{17}H_{14}N_4O_5$, 실험치: 355 (MH⁺).

[1174] **2-(7-메톡시-4-(4-니트로페녹시)퀴놀린-6-일)-1,3,4-옥사디아졸 (218)**: 화합물 **217** (66 mg, 0.18 mmol) 및 *p*-TsOH · H₂O (4 mg, 0.02)을 트리에틸 오르토포르메이트 (1 mL) 내에서 혼합했다. 생성된 혼합물을 120 °C에서 5 h 동안 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 농축시켰고, aq 포화 NaHCO₃을 부가했다. 침전물을 여과하고 EtOAc로 세척하고 미정제 화합물 **218**을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{18}H_{12}N_4O_5$, 실험치: 365 (MH⁺).

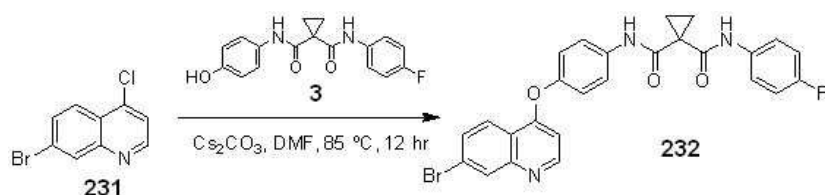
[1175] **4-((7-메톡시-6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일)옥시)아닐린 (219)**: 미정제 화합물 **218**을 EtOH (2 mL) 내 Fe 분말 (50 mg, 0.9 mmol) 및 NH₄Cl (20 mg, 0.36 mmol)과 혼합했다. 생성된 혼합물을 85 °C에서 3 h 동안 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **219**을 얻었다 (40 mg, 66% 2 단계에 걸쳐). 다음에 대한 MS (EI): $C_{18}H_{14}N_4O_3$, 실험치: 335 (MH⁺).

[1176] **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (220)**: 화합물 **220**을 실시예 64에서 화합물 **175**의 제조와 유사한 방식으로 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{22}FN_5O_5$, 실험치: 540 (MH⁺).

[1177] 화합물 **4**를 화합물 **55**로 대체하여 실시예 **78**에서 화합물 **220** 합성과 유사한 방식으로 다음 화합물을 제조했다:

[1178] **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (221)**: 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{20}FN_5O_4$, 실험치 510 (MH⁺).

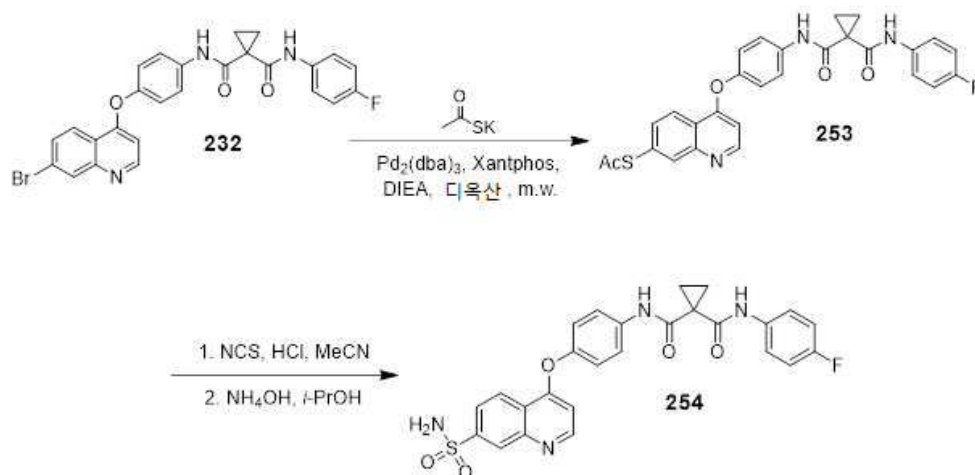
[1179] 실시예 **81**: **N-(4-((7-브로모퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (232)**



[1180]

[1181] **N-(4-((7-브로모퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (232)**: DMF (8 mL) 내 화합물 **231** (1 g, 4.13 mmol) 및 화합물 **3** (1.3 g, 4.13 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (2.7 g, 8.26 mmol)을 부가했다. 생성된 혼합물을 85 °C에서 12 h 동안 교반했다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하고, 여과했다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **232**을 얻었다 (1.5 g, 69% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{26}H_{19}BrFN_3O_3$, 실험치 520, 522 (MH⁺)

[1182] 실시예 **85**: **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (254)**



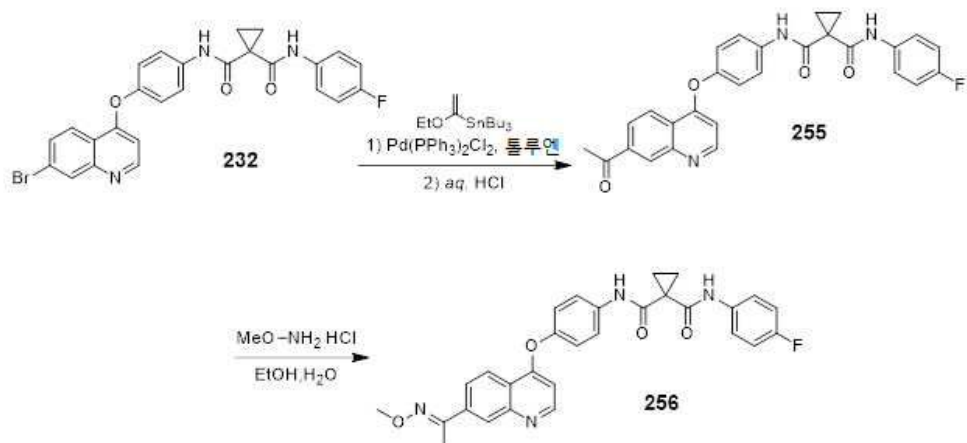
[1183]

[1184] S-(4-(4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)퀴놀린-7-일) 에탄티오에이트 (253): 화합물 253을 실시예 75 (170 mg, 미정제)에서 화합물 43로부터 화합물 205의 제조와 유사한 방식으로 화합물 232로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{22}FN_3O_4S$, 실험치: 516.0 (MH⁺).

[1185] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (254): 화합물 254을 실시예 75 (170 mg, 미정제)에서 화합물 205로부터 화합물 206의 제조와 유사한 방식으로 화합물 253로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.28 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.11 (dd, Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 4H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{26}H_{21}FN_4O_5S$, 실험치: 521.0 (MH⁺).

[1186]

[1187] 실시예 86: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-N-페톡시-C-메틸탄소이미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (256)



[1188]

[1189] 1-N-[4-(7-아세틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (255): 톨루엔 (2 mL) 내 화합물 232 (100 mg, 192.18 μmol, 1 eq), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난 (138.81 mg, 384.36 μmol, 129.73 uL, 2 eq), 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13.49 mg, 19.22 μmol, 0.1 eq)을 질소로 10 min 동안 탈기하고 110 °C에서 12 h 동안 질소 하에서 가열했다. 냉각 후, KF (2 mL, 2M)을 부가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반했다. Aq 6 M HCl (2 mL)을 잔사에 부가하고, 혼합물을 25 °C에서 30 min 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, aq 포화 NaCl로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 prep-TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제했고, 이후 MeOH (2 mL)로부터 재결정화 및 동결건조하여 화합물 255을 얻었다 (12.4 mg, 10.63% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.75

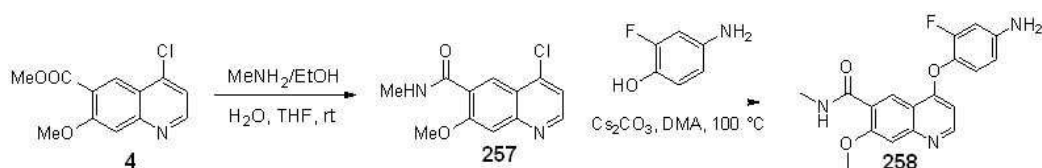
(d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.67 (s, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{22}FN_3O_4$, 실험치: 484.2 (MH⁺).

[1190]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-N-메톡시-C-메틸탄소이미도일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (256): EtOH (2 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 내 화합물 **255** (50 mg, 103.41 μ mol, 1 eq)을 O-메틸 하이드록실아민 (43.18 mg, 517.07 μ mol, 5 eq, HCl)의 혼합물에 추가했다. 혼합물을 50 °C에서 1 h 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰고, 생성된 잔사를 실리카-겔 상 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=5/1 내지 1/1)에 의해 정제했고, 이후 MeOH (2 mL)부터 재결정화에 의해 재-정제하여 화합물 **256**을 얻었다 (27 mg, 48.90% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (br d, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (br d, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.83 (br d, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{25}FN_4O_4$, 실험치: 513.1 (MH⁺).

[1191]

실시예 87: 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드 (258)



[1192]

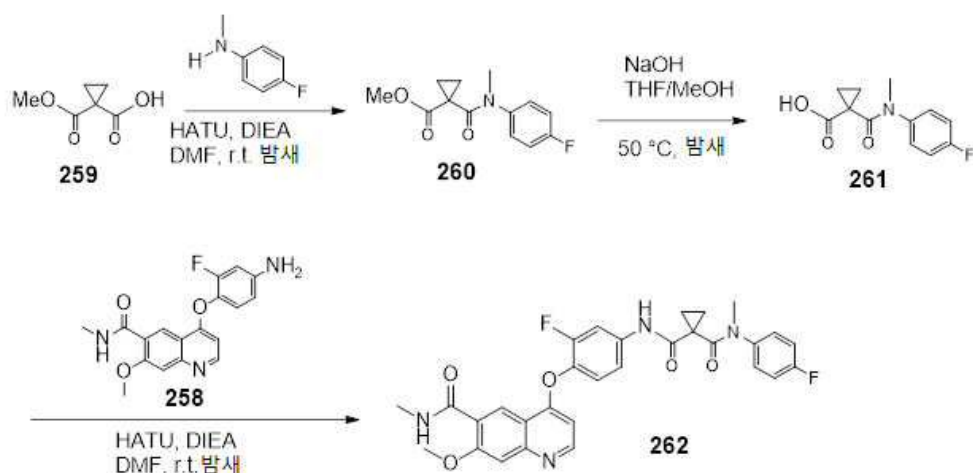
4-클로로-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드 (257): EtOH 내 메틸아민 (8 M, 50 mL, 10.07 eq)을 30 °C에서 THF (150 mL) 내 화합물 **4** (10 g, 39.74 mmol, 1 eq)의 용액에 추가했다. 반응 혼합물을 30 °C에서 25 h 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 따뜻한 물 (100 mL)로 슬러리화하고 여과했다. 여과시킨 케이크를 진공 하에서 건조시켜 화합물 **257**을 백색 고체로서 얻었다 (9 g, 90.35% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$, 실험치: 251.0 (MH⁺).

[1194]

4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드 (258): 화합물 **258**을 실시예 62에서 화합물 **42** 및 **2**로부터 화합물 **171**의 합성과 유사한 방식으로 화합물 **257** 및 4-아미노-2-플루오로페놀로부터 합성했다.

[1195]

실시예 88: 1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N'-메틸시클로프로판-1,1-디카복사미드 (262)



[1196]

메틸 1-((4-플루오로페닐)(메틸)카바모일)시클로프로판-1-카복실레이트 (260): DMF (5 mL, 0.2M) 내 화합물 **259** (215 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq), HATU (568 mg, 149 μ mol, 1.5 eq) 및 DIEA (0.52 mL, 3 eq)의 용액을 실온에서 15 min 동안 교반했다. 4-플루오로-N-메틸아닐린 (124 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)을 추가하고, 혼합물을 실온에서 17 h 동안 교반했다. 물을 추가하고 생성된 혼합물 EtOAc로 추출했다. 두 개의 상을 분리하여 및 유기 층을

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰고, 실리카겔 내로 흡착시키고, CombiFlash (60:40 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **260**을 얻었다 (221 mg, 88.7% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38–7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.37 (d, 2H), 1.17 (bs, 2H).

[1198] **1-((4-플루오로페닐)(메틸)카바모일)시클로프로판-1-카복실산 (261)**: MeOH 및 THF (1 mL 각각) 내 화합물 **260** (60 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 및 NaOH (20 mg, 0.5 mmol)의 용액을 50 °C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사에, 1N HCl을 부가하고, 생성된 혼합물을 DCM로 추출했다. 두 개의 상을 분리하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 화합물 **261**을 얻었고 이를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용했다 (44.7 mg, 79% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (br s, 2H), 7.25 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.24 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H).

[1199] **1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N'-메틸시클로프로판-1,1-디카복사미드 (262)**: DMF (0.4 mL) 내 화합물 **261** (23.7 mg, 0.1 mmol, 1.5 eq), HATU (38 mg, 0.1 mmol, 1.5 eq) 및 DIEA (34 μL, 3.0 eq)의 용액을 실온에서 15 min 동안 교반했다. 화합물 **258** (23.7 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 17 h 동안 교반했다. 물을 혼합물에 부가했고, 생성된 고체를 EtOAc로 추출했다. 두 개의 상을 분리하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰고, 실리카겔 내로 흡착시키고, CombiFlash에 의해 정제했다 (5:95 MeOH:DCM). 생성된 생성물을 추가로 prep HPLC에 의해 정제하여 화합물 **262**을 얻었다 (7 mg, 18.8% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.22 (b m, 3H), 7.04 (t, 2H) 6.65 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.78 (d, 3H), 1.37 (d, 2H), 1.17 (b s, 2H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₆F₂N₄O₅, 실험치 561.0 (MH⁺).

[1200] 실시예 88에서 화합물 **262**의 합성에서 사용된 방법의 변형을 사용하여 다음 화합물 **263**을 제조했다:

[1201] **1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-메틸시클로프로판-1,1-디카복사미드 (263)**: 실시예 88의 3-단계 순서의 마지막 단계에서 화합물 **258**을 4-(4-아미노페녹시)-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드로 대체했다. 4-아미노-2-플루오로페놀을 제 2 단계에서 4-아미노페놀로 대체하고, 실시예 87에서 화합물 **258**와 동일한 방식으로 4-(4-아미노페녹시)-7-메톡시-N-메틸퀴놀린-6-카복사미드를 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 7.11 (t, 2H) 6.47 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.37 (d, 2H), 1.24 (br s, 2H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₇FN₄O₅, 실험치 543.0 (MH⁺).

[1202] 다음 화합물을, 실시예 88에서 화합물 **259** 및 화합물 **258**로부터 화합물 **262**를 합성하기 위해 사용된 동일한 3-단계 절차에 따라서 화합물 **259** 및 화합물 **258**로부터 제조했다:

[1203] **1-N'-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (264)**: 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 2-클로로-4-플루오로아닐린으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.84–7.79 (m, 2H), 7.47, (s, 2H), 7.40 (t, 2H) 7.18 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.77 (d, 3H), 1.56 (br s, 2H), 1.53 (br s, 2H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₃ClF₂N₄O₅, 실험치 581.0 (MH⁺).

[1204] **1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로-2-메틸페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (265)**: 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 4-플루오로-2-메틸아닐린으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.03 (t, 1H) 6.49 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₆F₂N₄O₅, 실험치 561.0 (MH⁺).

[1205] **1-N'-(4-플루오로-2,6-디메틸페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (267)**: 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 4-플루오로-2,6-디메틸아닐린으로

로 대체했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.8 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d1H), 7.87 (d1H), 7.46- 7.36 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.77 (d, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.47 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$, 실험치 575.0 (MH+).

[1206]

1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로-2-메톡시페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (268): 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 4-플루오로-2-메톡시아닐린으로 대체했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 6.77 (t, 1H) 6.51 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (d, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.58 (s, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$, 실험치 577.0 (MH+).

[1207]

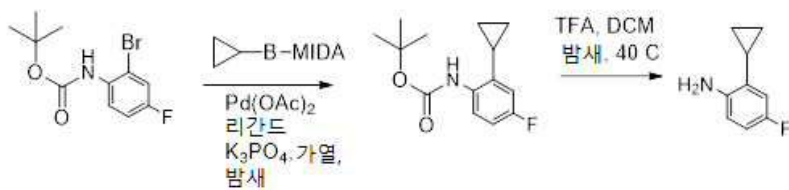
1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로-2-프로판-2-일옥시페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (269): 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 4-플루오로-2-이소프로폭시아닐린으로 대체했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (d, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$, 실험치 605 (MH+)

[1208]

1-N'-(2-시클로프로필-4-플루오로페닐)-1-N-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (270): 제 1 단계에서 4-플루오로-N-메틸아닐린을 2-시클로프로필-4-플루오로아닐린으로 대체했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.01 (t, 1H) 6.82 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.58 (s, 4H), 0.94 (d, 2H), 0.67 (d, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$, 실험치 587.4 (MH+).

[1209]

화합물 270의 합성에서 사용된 2-시클로프로필-4-플루오로아닐린을 다음 절차에 의해 합성했다:



[1210]

[1211]

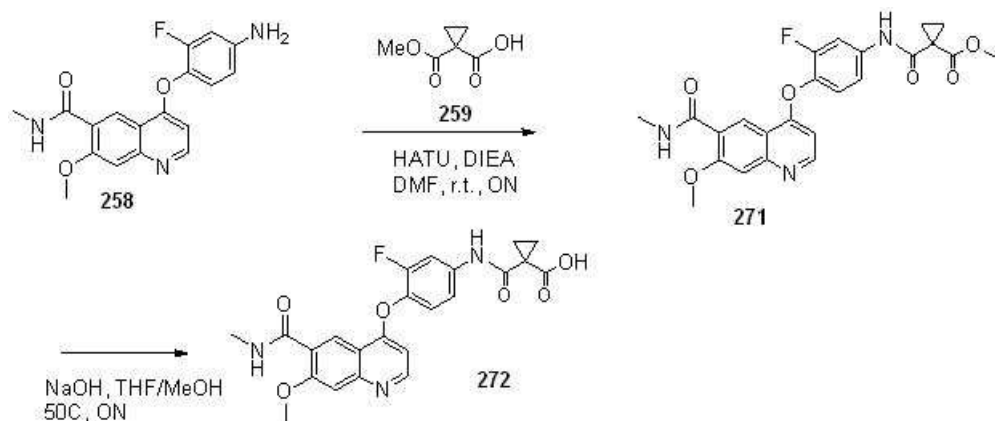
Tert-부틸 (2-브로모-4-플루오로페닐)카바메이트 (289 mg, 1 mmol, 1.0 eq), 시클로프로필 MIDA 보로네이트 (236 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) 및 K_3PO_4 (636 mg, 3.0 eq)을 두꺼운 벽 반응 튜브 내 톨루엔:물 (4:1)에 부가하고 질소로 5 min 동안 탈기했다. 팔라듐 아세테이트 (9 mg, 4 mol 퍼센트) 및 2-(디시클로헥실)포스피노 비페닐 (28 mg 8 몰 퍼센트)을 혼합물에 부가하고 질소로 다시 5 min 동안 탈기했다. 튜브를 뚜껑을 덮고, 혼합물을 질소 하에서 100 °C에서 밤새 가열했다. 실온까지 냉각 후, 두 개의 상을 분리하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰고, 실리카겔 내로 흡착시키고, 구배로서 70:30 헥산:DCM를 사용하여 CombiFlash에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2-시클로프로필-4-플루오로페닐)카바메이트를 무색 오일로서 얻었다 (90 mg, 36% 수율).

[1212]

DCM (1 mL) 내 *tert*-부틸 (2-시클로프로필-4-플루오로페닐)카바메이트 (86 mg, 0.3 mmol, 1.0 aq) 및 TFA (77mg, 2.0 eq)의 용액을 40 °C에서 밤새 교반했다. 반응 용액을 냉각하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사에, DCM (4 mL)을 부가하고, 생성된 용액을 aq 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 2-시클로프로필-4-플루오로아닐린을 거의 무색 오일로서 얻었고 (43 mg, 81% 수율) 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.0 (d, 2H), 0.73 (d, 2H).

[1213]

실시예 89: 1-((3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-카바모일)-시클로프로판-1-카복실산 (272)



[1214]

[1215]

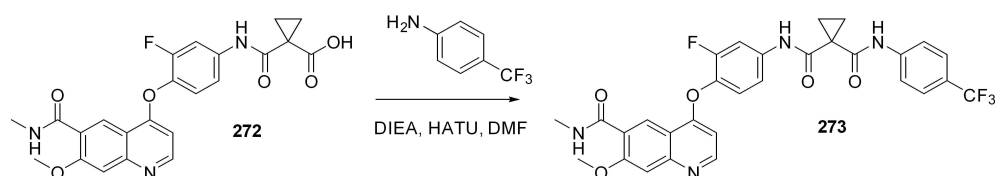
메틸 1-((3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-카바모일)-시클로프로판-1-카복실레이트 (271): DMF (2.5 mL, 0.2M) 내 화합물 259 (108 mg, 0.7 mmol, 1.5 eq), HATU (285 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq), 및 DIEA (0.26 mL, 3 eq)의 용액을 실온에서 15 min 동안 교반했다. 화합물 258 (170 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 17 h 동안 교반했다. 물을 부가하고, 생성된 혼합물 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 분리하여 및 aq 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 실리카겔 내로 흡착시키고 1:8 헥산:EtOAc 이후 1:6 헥산:DCM 구배를 사용하여 CombiFlash에 의해 정제했다. 생성된 생성물을 헥산으로 초음파처리했다. 생성된 고체를 여과하고, DCM 내에 용해시키고, aq 10% LiCl 용액으로 세척했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 화합물 271을 얻었다 (90 mg, 38% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 1.46-1.45 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H).

[1216]

1-((3-플루오로-4-((7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-카바모일)-시클로프로판-1-카복실산 (272): MeOH 및 THF (1 mL 각각) 내 화합물 271 (70 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) 및 NaOH (12 mg, 0.5mmol)의 용액을 50 °C에서 밤새 교반했다. 반응 용액을 냉각시키고 이후 감압 하에서 농축시켰다. 잔사에, aq 1N HCl을 부가하고, 생성된 혼합물을 DCM로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 화합물 272 (60 mg, 89% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (br s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.5 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 1.43 (s, 4H).

[1217]

실시예 90: 1-N'-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (273)



[1218]

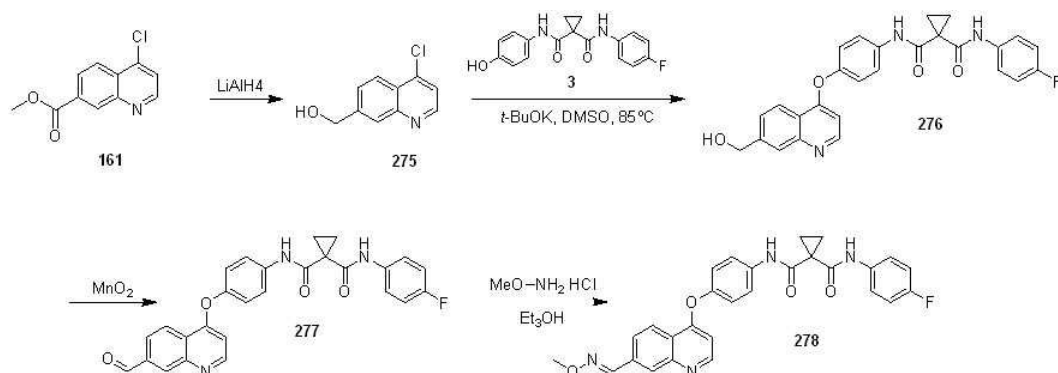
[1219]

1-N'-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (273): 표준 HATU 아미드 결합 형성 기술 가령 실시예 3, 실시예 4 및 실시예 89의 제 1 단계에서 사용된 것을 사용하여 화합물 273을 화합물 272 및 4-(트리플루오로메틸)아닐린으로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 4H). 다음에 대한 MS (EI): C₃₀H₂₄F₄N₄O₅ 실험치 597.2 (MH⁺).

[1220] 화합물 272로부터 실시예 90에서 화합물 273를 합성하기 위해 사용된 동일 절차에 따라서 화합물 272로부터 다음 화합물을 제조했다:

[1221] 1-N-(4-클로로페닐)-1-N'-[3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (274): 4-(트리플루오로메틸)아닐린을 4-클로로아닐린으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.65 (d, 3H), 7.54 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 4H). 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₄ClFN₄O₅ 실험치 563.2 (MH⁺).

[1222] 실시예 91: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (278)



[1223]

[1224] (4-클로로퀴놀린-7-일)메탄올 (275): THF (5 mL) 내 LiAlH₄ (116.45 mg, 3.07 mmol, 1.7 eq)의 용액에 0 °C에서 THF (2 mL) 내 화합물 161 (400 mg, 1.80 mmol, 1 eq)을 부가했다. 혼합물을 20 °C에서 3 h 동안 교반했다. Na₂SO₄·10H₂O(50 mg)을 부가했고, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 이후 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 용리액의 70~100% 에틸 아세테이트/헥산 에테르 구배 @ 25 mL/min)에 의해 정제하여 화합물 275을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (150 mg, 36.5% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.99 (br s, 1H).

[1225] N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((7-(하이드록시메틸)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (276): 화합물 275을, 반응 온도를 85 °C까지 낮춰서, 실시예 12의 마지막 단계에서 화합물 42 및 화합물 3로부터 화합물 43를 합성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 275 및 화합물 3로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.66 (d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₂FN₃O₄, 실험치 472.1 (MH⁺).

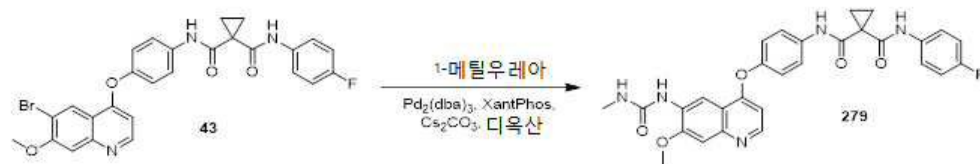
[1226] N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((7-포르밀퀴놀린-4-일)옥시)페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (277): DCM (5 mL) 내 화합물 276 (100 mg, 212.1 μmol, 1 eq)의 용액에 MnO₂ (239.72 mg, 2.76 mmol, 13 eq)을 부가했다. 혼합물을 20 °C에서 1 h 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시키고 화합물 277을 황색 오일로서 얻었다 (50 mg, 40.2% 수율). 다음에 대한 MS (EI): C₂₇H₂₀FN₃O₄, 실험치 470.0 (MH⁺).

[1227] 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-[(E)-메톡시이미노메틸]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (278): EtOH (3 mL) 및 물 (0.3 mL) 내 화합물 277 (50 mg, 106.5 μmol, 1 eq)의 혼합물에 O-메틸하이드록실아민 (44.47 mg, 532.5 μmol, 5 eq, HCl)을 부가했다. 혼합물을 50 °C에서 2 h 동안 교반했다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰고, EtOH (3 mL)을 잔사에 부가했다. 생성된 백색 고체를 수집하고 이후 prep-HPLC에 의해 정제하여 (YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5μm; 이동 상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 37%-77%, 10min) 화합물 278을 백색 고체로서 얻었다 (14.5 mg, 26.2% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI):

C₂₈H₂₃FN₄O₄, 실험치 499.2 (MH⁺).

[1228]

실시예 92: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일아미노)-퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (279)



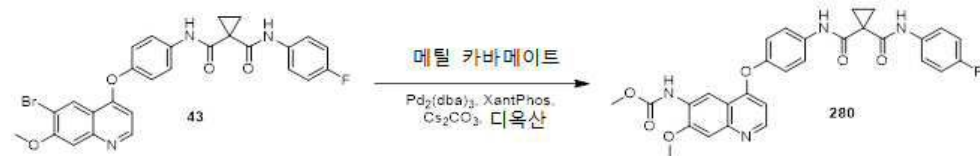
[1229]

[1230]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일아미노)-퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (279): 디옥산 (3 mL) 내 화합물 43 (60 mg, 109.02 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 질소 대기 하에서 1-메틸우레아 (48.46 mg, 654.10 μ mol, 6 eq), Pd₂(dba)₃ (14.97 mg, 16.35 μ mol, 0.15 eq), Xantphos (18.92 mg, 32.70 μ mol, 0.3 eq), 및 Cs₂CO₃ (99.46 mg, 305.25 μ mol, 2.8 eq)을 부가했다. 혼합물을 100 °C에서 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켰고, 물 (20 mL)을 잔사에 부가했다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출했다 (3 x 25 mL). 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시키고, 생성된 잔사를 prep-HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: DuraShell 150*25mm*5 μ m; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 30%-70%, 10min) 화합물 279을 백색 고체로서 얻었다 (12.8 mg, 20.7% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.95 (br d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.48 (br d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₆FN₅O₅, 실험치 544.3 (MH⁺).

[1231]

실시예 93: 메틸 N-[4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]카바메이트 (280)



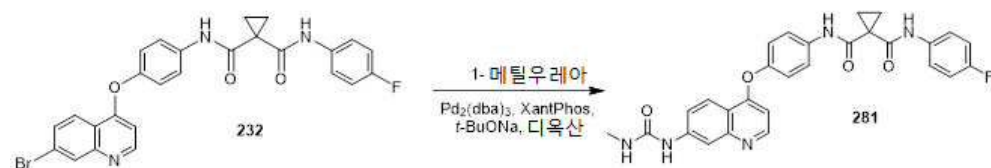
[1232]

[1233]

메틸 N-[4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판-카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]카바메이트 (280): 화합물 280을 실시예 92에서, 1-메틸우레아를 메틸 카바메이트로 대체하고, 화합물 43로부터 화합물 279를 합성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 43로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): C₂₉H₂₅FN₄O₆, 실험치 567.3 [M+Na]⁺

[1234]

실시예 94: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (281)



[1235]

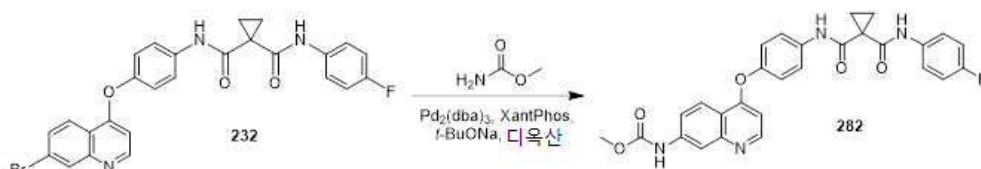
[1236]

1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일아미노)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (281): 디옥산 (5 mL) 내 화합물 232 (100 mg, 192.18 μ mol, 1 eq), 메틸우레아 (42.71 mg, 576.54 μ mol, 3 eq), Xantphos (22.24 mg, 38.44 μ mol, 0.2 eq), t-BuONa (36.94 mg, 384.36 μ mol, 2 eq), 및 Pd₂(dba)₃

(17.60 mg, 19.22 μ mol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하고, 이후 100 °C에서 16 h동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 prep-HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Xtimate C18 10 μ 250 mm *50mm; 이동 상: [물 (0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 39%-69%, 9min) 화합물 **281**을 백색 고체로서 얻었다 (56.9 mg, 57.4% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 2.69 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$, 실험치 514.3 (MH⁺).

[1237]

실시예 95: 메틸 N-[4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]-아미노]페녹시]퀴놀린-7-일]카바메이트 (282)



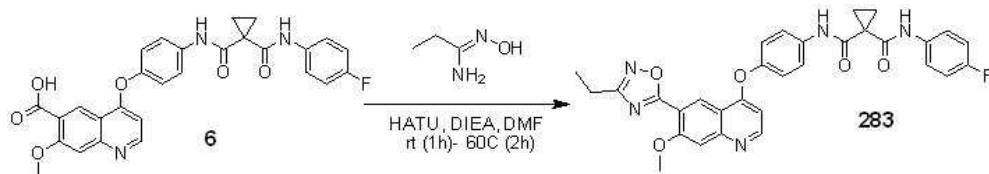
[1238]

[1239]

메틸 N-[4-[4-[1-[4-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]-아미노]페녹시]퀴놀린-7-일]카바메이트 (282): 화합물 **282**을, 1-메틸우레아를 메틸 카바메이트로 대체하고, 실시예 94에서 화합물 **232**로부터 화합물 **281**를 합성하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 화합물 **232**로부터 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82-10.72 (m, 1H), 10.40-10.33 (m, 1H), 10.12-10.04 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (s, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_5$, 실험치 515.3 (MH⁺).

[1240]

실시예 96: 1-N-[4-[6-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 염산 (283)



[1241]

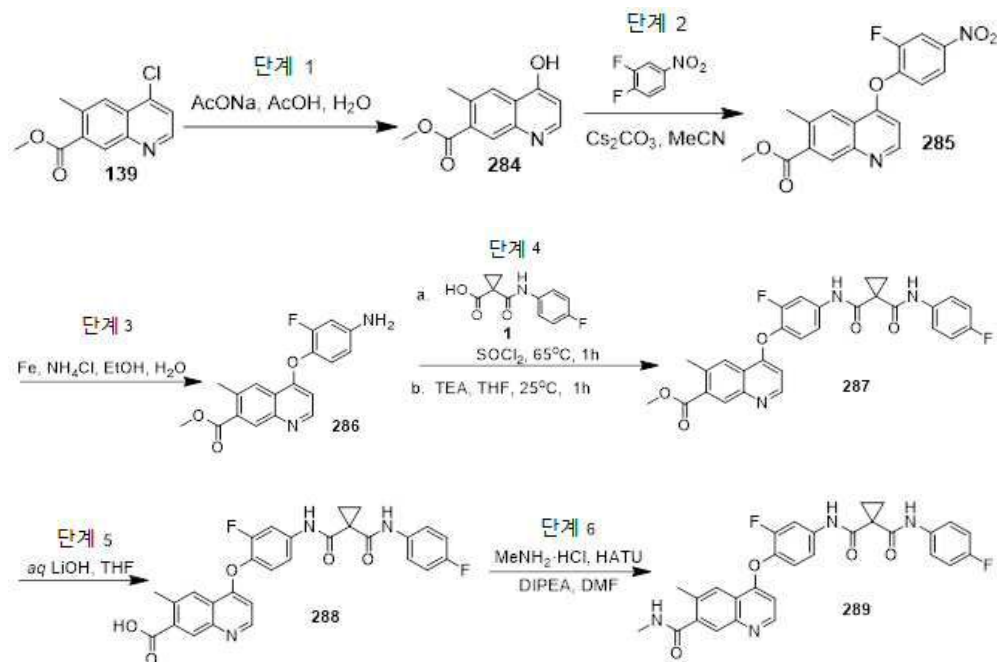
[1242]

1-N-[4-[6-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 염산 (283): DMF (0.5 mL) 내 화합물 **6** (30 mg, 0.058 mmol), (Z)-N'-하이드록시프로피온 이미드아미드 (7.22 mg, 0.058 mmol), 및 DIEA (44 μ L, 0.17 mmol)의 용액에 HATU (26.45 mg, 0.070 mmol)을 부가하고, LC-MS로 모니터링에 의해 결정함에 의해 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 이후 60 °C까지 2 h 동안 가열했다. Aq 포화 NaHCO_3 을 생성된 혼합물에 부가했고, 이를 이후 DCM로 추출했다 (3x). 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 미정제 잔사를 HPLC 정제 (Gemini-NX, 10 μ M, 250x30 mm, C18 칼럼; 용리액: 0.1 내지 100% 물 내 아세트ونی트릴, 둘 다 용리액을 함유하는 0.1% 트리플루오로아세트산, 구배 용리 15 min에 걸쳐)로 처리하고 연이어 동결-건조시켰다. 생성된 분말을 DCM 내 20% MeOH에 넣고, Agilent PL-HC03 이온 교환 칼럼 (또는 DCM 내 넣고 포화 소듐 바이카보네이트로 세척)를 통해 통과시켰고, 감압 하에서 농축시켰다. HCl (디옥산 내 4M, 0.5 mL; 또는 1M aq, 1 mL)을 부가했고, 휘발성 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 잔사를 고 진공 하에서 건조시켜 화합물 **283**의 염산 염을 얻었다 (4.1 mg, 11.7% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 7.86 (q, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.42 (t, 3H). 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$ 실험치 568.2 (MH⁺).

[1243]

실시예 97: 1-N'-[3-플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 염산 (284)

로판-1,1-디카복스아미드 (289)



메틸 4-하이드록시-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (284): AcOH (6 mL) 및 물 (10 mL) 내 화합물 139 (290 mg, 1.11 mmol, 1 eq) 및 AcONa (454.26 mg, 5.54 mmol, 5 eq)의 혼합물을 90 °C에서 48 h 동안 교반했다. 주변 온도까지 냉각 후, 반응 혼합물을 aq 포화 NaHCO₃로 중화시키고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 화합물 284을 밝은 황색 고체로서 얻었고 (200 mg, 74.8% 수율) 이를 이후의 반응에서 추가 정제 없이 바로 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₂H₁₁NO₃, 실험치 218.1 (MH⁺).

메틸 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (285): ACN (15 mL) 내 화합물 284 (200 mg, 828.65 μmol, 1 eq) 및 1,2-디플루오로-4-니트로-벤젠 (197.75 mg, 1.24 mmol, 137.32 μL, 1.5 eq)의 혼합물에 25 °C에서 Cs₂CO₃ (809.97 mg, 2.49 mmol, 3 eq)을 부가했고, 이후 70 °C에서 2 h 동안 교반했다. 냉각후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaCl로 세척하고 (60 mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 석유 에테르 내 EtOAc (0~60%)로 용리하여 실리카겔 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 285을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (120 mg, 38.6% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): C₁₈H₁₃FN₂O₅, 실험치 357.0 (MH⁺).

메틸 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (286): 화합물 285을 실시예 78에서 화합물 218을 화합물 219로 전환시키기 위해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 285로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): C₁₈H₁₅FN₂O₃, 실험치 326.9 (MH⁺).

메틸 4-(2-플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복스아미도)페녹시)-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 (287): SOCl₂ (8.20 g, 68.92 mmol, 5.00 mL, 473.51 eq) 내 화합물 1 (51.30 mg, 218.34 μmol, 1.5 eq)의 혼합물을 1 h 동안 65 °C에서 교반했다. 혼합물을 농축시켰고, 잔사를 톨루엔 내에 용해시키고 재농축시켰다. 생성된 잔사에 THF (5 mL) 내 화합물 286 (50 mg, 145.56 μmol, 1.0 eq)의 용액을 부가했고, 이후 트리ethyl아민 (44.19 mg, 436.69 μmol, 60.78 μL, 3 eq)을 부가했다. 생성된 혼합물을 1 h 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 킨칭하고 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성된 잔사를 (석유 에테르 내 EtOAc = 0~70%)로 용리하여 실리카겔 상 플래시 크

로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 고체로서 화합물 **287**을 얻었다(70 mg, 85.95% 수율). 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{23}F_2N_3O_5$, 실험치 532.0 (MH⁺).

[1251] **4-(2-플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)페녹시)-6-메틸퀴놀린-7-카복실산 (288)**: THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 내 화합물 **287** (70.0 mg, 125.12 μ mol, 1 eq) 및 LiOH·H₂O (26.25 mg, 625.58 μ mol, 5 eq)의 혼합물을 4 h 동안 25 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 ~5의 pH를 달성할 때까지 aq 1 M HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 이후 물로 희석하고 (30 mL) 및 EtOAc로 추출했다 (3 x 20 mL). 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 화합물 **288**을 백색 고체로서 얻었고 (70 mg, 86.49% 수율) 이를 이후의 반응에서 추가 정제 없이 바로 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $C_{28}H_{21}F_2N_3O_5$, 실험치 518.1 (MH⁺).

[1252] **1-1-N'-[3-플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (289)**: 화합물 **289**을 실시예 4에서 화합물 **8**의 제조와 유사한 방식으로 화합물 **288**로부터 합성했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.59 (d, 1H), 2.82 (d, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{24}F_2N_4O_4$, 실험치 531.1 (MH⁺).

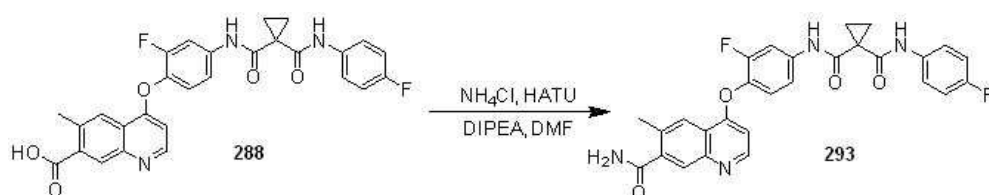
[1253] 다음 화합물을 실시예 97에서 화합물 **289**를 합성하기 위해 사용된 동일 6 단계 공정을 사용하여 화합물 **139**로부터 제조했다:

[1254] **1-N'-[2,5-디플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (290)**: 단계 2에서 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠을 1,2,4-트리플루오로-5-니트로벤젠으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 6.96-7.06 (m, 3H), 6.47 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 3.01 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{23}F_3N_4O_4$, 실험치 549.1 (MH⁺).

[1255] **1-N'-[2-클로로-5-플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (291)**: 단계 2에서 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠을 1-클로로-4,5-디플루오로-2-니트로벤젠으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.15-6.07 (m, 1H), 3.08 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{23}ClF_2N_4O_4$, 실험치 565.1 (MH⁺).

[1256] **1-N-(4-플루오로페닐)-1-N'-[2,3,5-트리플루오로-4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드 (292)**: 단계 2에서 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠을 1,2,3,4-테트라플루오로-5-니트로벤젠으로 대체했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 2.83 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $C_{29}H_{22}F_4N_4O_4$, 실험치 567.1 (MH⁺).

[1257] 실시예 98: **1-N'-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 (293)**



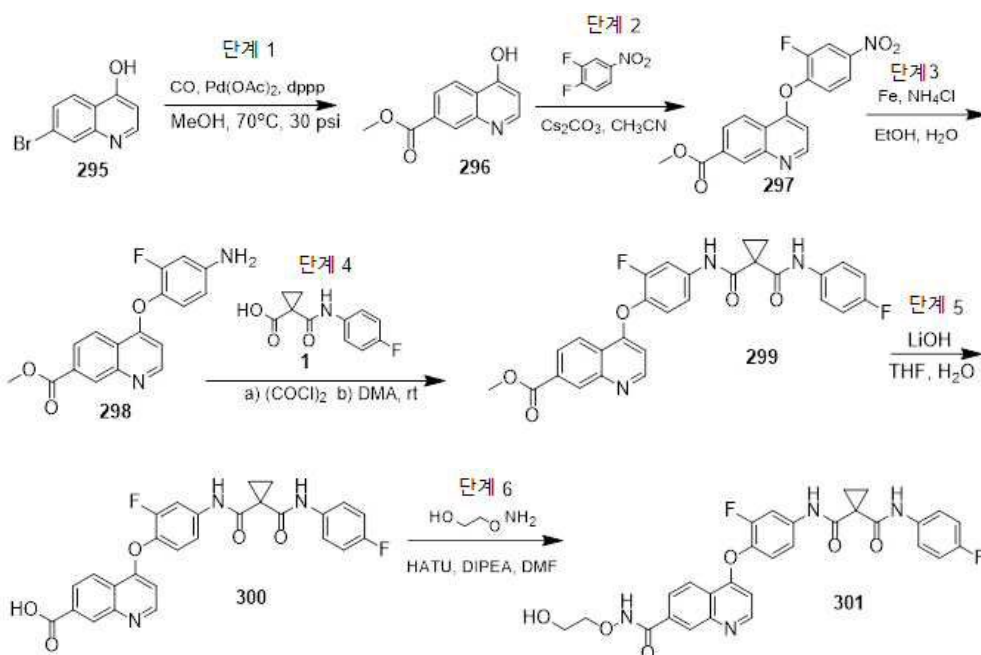
[1258]

[1259] 1-N'-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (293): 화합물 293을 실시예 3에서 화합물 7의 제조와 유사한 방식으로 화합물 288로부터 합성했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.59 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (d, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$, 실험치 517.1 (MH $^+$).

[1260] 다음 화합물을 실시예 98에서 화합물 288로부터 화합물 293를 합성하기 위해 사용된 것과 유사한 공정을 사용하여 제조했다:

[1261] 1-N'-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시-2,5-디플루오로페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (294): 화합물 288을 4-(2,5-디플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복스아미도)페녹시)-6-메틸퀴놀린-7-카복실산으로 대체했고, 이는 단계 2에서 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠을 1,2,4-트리플루오로-5-니트로벤젠으로 대체하고, 실시예 97에서 화합물 288를 합성하기 위해 사용된 동일 다단계 절차를 사용하여 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$, 실험치 535.1 (MH $^+$).

[1262] 실시예 99: 1-N'-[3-플루오로-4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드 (301)



[1265]

[1266] 메틸 4-하이드록시퀴놀린-7-카복실레이트 (296): 둥근바닥 플라스크에 MeOH (60 mL) 및 DMSO (20 mL) 내 화합물 295 (5 g, 22.32 mmol, 1 eq) 및 TEA (22.58 g, 223.16 mmol, 31.06 mL, 10 eq)를 부가했다. DPPP (1.84 g, 4.46 mmol, 0.2 eq) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.00 g, 4.46 mmol, 0.2 eq)을 이후 부가했다. 플라스크를 일산화탄소로 2회 퍼징하고 70 °C에서 12 h동안 가열하면서 30 psi의 일산화탄소 하에 두었다. MeOH (100 mL)을 부가했고, 생성된 현탁액을 Celite의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (3 x 50 mL)로 세척했다. 조합된 여과액을 농축시켰고, 생성된 미정제 생성물을 물로 세척하고 (50 mL), MeOH (15 mL)로 트리츄레이션하고, 여과하고 화합물 296을 황색 고체로서 얻었다 (3.5 g, 77.19% 수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.98 (br s, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (br d, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.90 (s, 3H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$, 실험치 203.9 (MH $^+$).

[1267] 메틸 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)퀴놀린-7-카복실레이트 (297): 화합물 297을 실시예 97에서 화합물 285을

화합물 284로부터 제조한 것과 유사한 방식으로 화합물 296로부터 제조했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88–8.83 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.25–8.16 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).; 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$, 실험치 343.2 (MH+).

[1268] 메틸 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)퀴놀린-7-카복실레이트 (298): 화합물 298을 실시예 78에서 화합물 218을 화합물 219로 전환시키기 위해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 화합물 297로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$, 실험치 312.9 (MH+).

[1269] 메틸 4-(2-플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사아미도)페녹시)퀴놀린-7-카복실레이트 (299): 화합물 1 (428.83 mg, 1.92 mmol, 3 eq)을 무수 DCM (10 mL) 내에 25 °C에서 현탁했다. DMF (4.68 mg, 64.04 μmol , 4.93 μL , 0.1 eq)을 교반과 함께 질소 하에서 부가했고, 이후 $(\text{COCl})_2$ (290.00 mg, 2.28 mmol, 0.2 mL, 3.57 eq)를 부가했다. 혼합물을 25 °C에서 30 min 동안 교반했다. 톨루엔 (5.0 mL)을 부가하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 아실 클로라이드 생성물을 무수 THF (1.0 mL) 내에 용해시켰다. DMA (6 mL) 내 화합물 298 (200 mg, 640.42 μmol , 1 eq)의 용액을 THF 내 상기 제조 아실 클로라이드에 교반과 함께 질소 하에서 부가했다. 반응을 25 °C에서 0.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 aq 포화 NaHCO_3 (100 mL) 내로 붓고 DCM로 추출했다 (3 x 50 mL). 조합된 유기 추출물을 aq 포화 NaHCO_3 (15 mL) 및 이후 aq 포화 NaCl (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 화합물 299을 황색 고체로서 얻었고 (270 mg, 81.47% 수율) 이를 추가 정제 없이 이후의 반응에서 사용했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 실험치 518.1 (MH+).

[1270] 4-(2-플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사아미도)-페녹시)퀴놀린-7-카복실산 (300): 실시예 97에서 화합물 288을 화합물 287로부터 합성한 것과 유사한 방식으로 화합물 300을 화합물 299로부터 합성했다. 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, 실험치 504.1 (MH+).

[1271] 1-N'-[3-플루오로-4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (301): DMF (3 mL) 내 화합물 300 (80 mg, 158.90 μmol , 1 eq)의 용액에 HATU (72.50 mg, 190.68 μmol , 1.2 eq) 및 DIEA (61.61 mg, 476.71 μmol , 83.03 μL , 3 eq)을 부가하고, 생성된 혼합물을 25 °C에서 30 min 동안 교반했다. 2-아미노옥시에탄올 (14.70 mg, 190.68 μmol , 1.2 eq)을 부가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 다시 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 aq 포화 NH_4Cl (50 mL) 내로 붓고 DCM로 추출했다 (3 x 30 mL). 조합된 유기 추출물을 진공 하에서 농축시켰고, 생성된 잔사를 prep-HPLC에 의해 정제하여 (칼럼: Boston Prime C18 150*30mm *5 μm , 구매: 43-63%의 물 내 아세토니트릴 (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), 유속: 25 mL/min) 화합물 301을 백색 고체로서 얻었다 (46.8 mg, 52.36% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09 (br s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.45–8.40 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.20–7.11 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 1.51–1.43 (m, 4H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$, 실험치 563.1 (MH+).

[1272] 다음 화합물을 실시예 99에서 화합물 301를 합성하기 위해 사용된 동일 6 단계 공정을 사용하여 화합물 295로부터 제조했다:

[1273] 1-N'-[2,5-디플루오로-4-[7-(2-하이드록시에톡시카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드 (302): 단계 2에서 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠을 1,2,4-트리플루오로-5-니트로벤젠으로 대체했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (br s, 1H), 11.17 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.19 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 2H); 다음에 대한 MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$, 실험치 581.1 (MH+).

[1274] 생물학적 실시예

[1275] 실시예 A: 키나제 분석법

[1276] 키나제 활성 및 화합물 억제력, Eurofins Pharma Discovery Services UK 제한의 KinaseProfiler™ 서비스를 사용하여 수행된 ³³P-포스포릴 전이 방사법 키나제 분석법을 사용하여 연구했다. 투여량-반응 실험을 96-웰 마이크로타이터 플레이트 내 9 화합물 농도를 사용하여 수행했다. 각각의 분석법에 대해, 모든 화합물을 100% DMSO 내 50x 최종 분석법 농도 (50 μM)로 제조했고, 이후 1/2-로그 시리즈로 희석하고, 최종 최고 농도를 1 μM로 희석했다. 상기 화합물의 이 작업 스톱을 반응에서의 제 1 성분으로서, 이후 아래 다음 분석법 프로토콜에서 상세히 설명된 남은 성분으로서 분석법 웰에 추가했다. 양성 대조구 웰 (100% 키나제 활성)은 대상인 화합물을 제외하고, 2% DMSO (용매 효과에 대한 대조구)를 포함하는 반응의 모든 성분을 함유한다. 블랭크 웰은 참조 억제제, 스타우로스포린과 함께, 반응의 모든 성분을 함유한다. 이 참조 화합물을 키나제 활성을 제거하기 위해 사용했고 0% 키나제 활성 기준선을 생성했다. IC₅₀ 값을 XLFit 버전 5.3 (ID Business Solutions) 상 s자형 투여량-반응 (가변 기울기) 커트 핏을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 계산했다.

[1277] **실시예 B: 인간 AXL 키나제 분석법**

[1278] 인간 Ax1 (Q764R를 갖는 잔기 H473-A894, 161nM)을 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 μM KKSREGDYMTHQIG, 10 mM 마그네슘 아세테이트, 및 10 μM [γ-³³P-ATP]와 함께 배양했다. 반응을 Mg/ATP 믹스의 부가에 의해 개시했다. 40 분 동안 실온에서 배양 후, 반응을 0.5%의 농도까지 인산의 부가에 의해 중단시켰다. 반응 분취량의 10 μL을 이후 P30 필터매트에 스포팅하고 건조 및 신틸레이션 카운팅 이전에 4 분 동안 0.425% 인산 내에 4 회 및 메탄올 내에 1회 세척했다. Wallac 마이크로베타 신틸레이션 계수기 (Perkin Elmer)를 사용하여 함유된 ³³P을 측정했다.

[1279] **실시예 C: 인간 KDR 키나제 분석법**

[1280] 인간 KDR (잔기 K790-V1356, 55nM)을 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.33 mg/mL 미엘린 염기성 단백질, 10 mM 마그네슘 아세테이트, 및 10 μM [γ-³³P-ATP]와 함께 배양했다. 반응을 Mg/ATP 믹스의 부가에 의해 개시했다. 40 분 동안 실온에서 배양 후, 반응을 0.5%의 농도까지 인산의 부가에 의해 중단시켰다. 반응 분취량의 10 μL을 이후 P30 필터매트에 스포팅하고 건조 및 신틸레이션 카운팅 이전에 4 분 동안 0.425% 인산 내에 4 회 및 메탄올 내에 1회 세척했다. Wallac 마이크로베타 신틸레이션 계수기 (Perkin Elmer)를 사용하여 함유된 ³³P을 측정했다.

[1281] **실시예 D: 인간 Mer 키나제 분석법**

[1282] 인간 Mer (H628Q 및 R794A를 갖는 잔기 R557-E882, 0.7nM)을 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 30 mM NaCl, 250 μM GGMEDIYFEMGGKKK, 10 mM 마그네슘 아세테이트 및 10 μM [γ-³³P-ATP]와 함께 배양했다. 반응을 Mg/ATP 믹스의 부가에 의해 개시했다. 배양 후 40 분 동안 실온에서, 반응을 0.5%의 농도까지 인산의 부가에 의해 중단시켰다. 반응 분취량의 10 μL을 이후 P30 필터매트에 스포팅하고 건조 및 신틸레이션 카운팅 이전에 4 분 동안 0.425% 인산 내에 4 회 및 메탄올 내에 1회 세척했다. Wallac 마이크로베타 신틸레이션 계수기 (Perkin Elmer)를 사용하여 함유된 ³³P을 측정했다.

[1283] **실시예 E: 인간 Met 키나제 분석법**

[1284] 인간 Met (R974-S1390 A1209G 및 V1290L를 갖는 잔기, 3.4nM)을 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 μM KKKGQEEYVFIE, 1 mM 소듐 오르토바나데이트, 5 mM 소듐-6-글리세로포스페이트, 10 mM 마그네슘 아세테이트, 및 10 μM [γ-³³P-ATP]와 함께 배양했다. 반응을 Mg/ATP 믹스의 부가에 의해 개시했다. 배양 후 40 분 동안 실온에서, 반응을 0.5%의 농도까지 인산의 부가에 의해 중단시켰다. 반응 분취량의 10 μL을 이후 P30 필터매트에 스포팅하고 건조 및 신틸레이션 카운팅 이전에 4 분 동안 0.425% 인산 내에 4 회 및 메탄올 내에 1회 세척했다. Wallac 마이크로베타 신틸레이션 계수기 (Perkin Elmer)를 사용하여 함유된 ³³P을 측정했다.

[1285] 실시예 A, B, D 및 E에서 키나제 분석법을 사용하여 실시예 화합물에 대해 수득된 활성 데이터를 표 2에 제공한다 (A: IC₅₀ ≤ 10 nM; B: 10 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM; C: 100 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM; D: IC₅₀ > 1000 nM).

표 2: 본발명의 선택된 화합물에 대한 활성 데이터

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
5	메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트	B	A	A
6	4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산	C	B	A
7	1-N'-(4-[6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐)-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드	A	A	A
8	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드	A	A	A
10	1-N-[4-[6-[2-(디메틸아미노)에틸카바모일]-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복스아미드	B	A	A
11	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-피페리딘-1-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드	A	A	A
12	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(2-모르폴린-4-일에틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드	A	A	A
13	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(옥세탄-3-일카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드	B	A	A
14	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복스아미드	B	A	A

[1286]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
15	1-N-[4-[6-(아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	A	B
16	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	A	A
21	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[[[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	A	A	A
22	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-[[[(2S)-피롤리딘-2-일]메틸카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	A	A	A
37	1-N-[4-(6-시아노-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	A	B
45	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,3-옥사졸-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	A	A	A
58	1-N-[4-(6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	B	B
59	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	B	B
60	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-[(1-메틸아제티딘-3-일)카바모일]퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	B	B
67	1-N-[4-(6-카바모일-7-플루오로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드	B	B	B

[1287]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
68	1-N-[4-(6-카바모일-7-클로로퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	C	B	B
69	1-N-[4-(7-브로모-6-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	C	B	B
98	1-N-[4-(6-카바모일-7-(3-모르폴린-4-일프로폭시)퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
103	1-N-[4-(6-카바모일-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
128	메틸 4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트	A	A	A
130	4-[2-클로로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산	B	B	B
132	1-N'-(4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-클로로페닐)-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
134	1-N'-(3-클로로-4-(7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일)옥시페닐)-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
129	메틸 4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트	A	A	A
131	4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카복실산	B	B	A
133	1-N'-(4-(6-카바모일-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시-3-플루오로페닐)-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A

[1288]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
135	1-N'-(3-플루오로-4-[7-메톡시-6-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐)-1-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
140	메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실레이트	B	A	B
141	4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메틸퀴놀린-7-카복실산	D	D	D
142	1-N-[4-(7-카바모일-6-메틸퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
143	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메틸-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
150	메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실레이트	B	A	A
151	4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-6-메톡시퀴놀린-7-카복실산	C	B	B
152	1-N-[4-(7-카바모일-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
153	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-메톡시-7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
162	메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실레이트	B	A	B
163	4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]퀴놀린-7-카복실산	C	C	B

[1289]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
164	1-N-[4-(7-카바모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
165	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-(메틸카바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
175	1-N-[4-[6-(3-시아노-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
176	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-2-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	B
180	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(5-메틸퓨란-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
181	tert-부틸 2-[4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]피롤-1-카복실레이트	C	B	B
182	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1-메틸피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
183	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1,2-옥사졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
184	1-N-[4-[6-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
185	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A

[1290]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
186	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
187	1-N-[4-(6-시클로프로필-7-메톡시퀴놀린-4-일)옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	B
188	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(1H-피롤-2-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
195	tert-부틸 3-[4-[4-[[1-(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트	B	A	B
196	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
197	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
198	1-N-[4-[6-(아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
199	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[6-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
200	1-N-[4-[6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시페닐]-1-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	B
201	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-3-일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A

[1291]

화합물 번호	이름	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)
202	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-피리딘-4-일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	B	A	A
206	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-설파모일퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
210	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-메틸설포닐퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A
220	1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-(7-메톡시-6-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)퀴놀린-4-일)옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카복사아미드	A	A	A

[1292]

[1293]

[1294]

실시예 F: A-172 세포에서 AXL 자동인산화 ELISA

A-172 교아세포종 세포 (ATCC #CRL-1620)을 10% FBS (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신 (Thermo Fisher #15140-122)를 함유하는 DMEM (Thermo Fisher #11995-040) 내 24-웰 플레이트 (Greiner #662165) 상에 2.5×10^5 세포/웰에서 씨딩했다. A-172 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24 h 동안 배양하고 이후 24 h 동안 혈청-없는 배지에서 굶겼다. 시험 화합물을 8-점 투여량 곡선을 생성하기 위해 신선한 혈청-없는 배지 내에서 0.3% DMSO (비히클)의 최종 농도까지 연속적으로 희석하고 세포에 부가하고 1 h 동안 배양했다. 세포를 이후 1 µg/mL 재조합 인간 Gas6 (R&D 시스템 #885-GSB-500)로 15 min 동안 자극하고, 냉 PBS로 세척하고 150 µL의 냉 1X 분해 버퍼 [20 mM 트리스, 137 mM 소듐 클로라이드, 2 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1% NP-40 대체물, 1 mM 활성 소듐 오르토바나데이트, 1 mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), 프로티아제/포스파타제 억제제 정제 (Thermo Fisher #A32959)]로 즉시 분해했다. 분해물을 수집하고 100 µL/웰을 인간 포스포-AXL DuoSet IC ELISA (R&D 시스템 #DYC2228-2) 내로 부가했다. 분석법을 제조자 설명서에 따라서 수행하고 샘플 포스포-AXL 농도를 기준으로 인간 포스포-AXL 대조구 (R&D 시스템 #841645)를 사용하여 외삽했다. 양성 대조구 웰 (100% 활성)는 Gas6-자극된, DMSO-처리 세포 분해물을 함유했다. 음성 대조구 웰 (0% 활성)는 Gas6-자극된, 참조 억제제-처리 세포 분해물을 함유했다. IC₅₀ 값을 ActivityBase XE (IDBS) 내 4-파라미터 로지스틱 커프 핏을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 계산했다.

[1295]

실시예 G: PC-3 세포에서 Met 자동인산화 ELISA

[1296]

PC-3 전립선 암 세포 (ATCC #CRL-1435)을 10% FBS (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신 (Thermo Fisher #15140-122)를 함유하는 DMEM (Thermo Fisher #11995-040) 내 24-웰 플레이트 (Greiner #662165) 상에 4×10^4 세포/웰에서 씨딩했다. PC-3 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24 h 동안 배양하고 이후 3 h 동안 혈청-없는 배지에서 굶겼다. 시험 화합물을 8-점 투여량 곡선을 생성하기 위해 신선한 혈청-없는 배지 내에서 0.3% DMSO (비히클)의 최종 농도까지 연속적으로 희석하고 세포에 부가하고 1 h 동안 배양했다. 세포를 이후 100 ng/mL 재조합 인간 HGF (R&D 시스템 #294-HG-250)로 10 min 동안 자극하고, 냉 PBS로 세척하고 130 µL의 냉 1X 분해 버퍼 [20 mM 트리스, 137 mM 소듐 클로라이드, 2 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1% NP-40 대체물, 1 mM 활성 소듐 오르토바나데이트, 1 mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), 프로티아제/포스파타제 억제제 정제 (Thermo Fisher #A32959)]로 즉시 분해했다. 분해물을 원심분리에 의해 정제하고 100 µL/웰을 PathScan 포스포-Met (panTyr) Sandwich ELISA (Cell Signaling Technology #7333) 내로 부가했다. 분석법을 제조자 설명서에 따라서 수행했다. 양성 대조구 웰 (100% 활성)는 HGF-자극된, DMSO-처리 세포 분해물을 함유했다. 음성 대조구 웰 (0% 활성)는 HGF-자극된, 참조 억제제-처리 세포 분해물을 함유했다. IC₅₀ 값을 ActivityBase XE (IDBS) 내 4-파라미터 로지스틱 커프 핏을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 계산했다.

- [1297] **실시예 H: HUVEC 세포에서 KDR 자동인산화 ELISA**
- [1298] 인간 태줄 정맥 내피 세포 또는 HUVEC (Lonza #C2519A)을 2×10^4 세포/웰에서 1% 페니실린 스트렙토마이신 (Thermo Fisher #15140-122)를 함유하는 EGM-2 성장 배지 (Lonza #CC-3162)에서 96-웰 플레이트 (Corning #3904)상으로 씨딩했다. HUVEC 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24 h 동안 배양하고 이후 24 h 동안 1% 페니실린 스트렙토마이신을 함유하는 혈청-없는 EBM-2 기저 배지 (Lonza #CC-3156)에서 굶겼다. 시험 화합물을 8-점 투여량 곡선을 생성하기 위해 신선한 혈청-없는 배지 내에서 0.3% DMSO (비히클)의 최종 농도까지 연속적으로 희석하고 세포에 부가하고 1 h 동안 배양했다. 세포를 이후 100 ng/mL 재조합 인간 VEGF165 (R&D 시스템 #293-VE-500)로 5 min 동안 자극하고, 냉 PBS로 세척하고, 130 µL의 냉 1X 분해 버퍼 [20 mM 트리스, 137 mM 소듐 클로라이드, 2 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1% NP-40 대체물, 1 mM 활성 소듐 오르토바나테이트, 1 mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), 프로티아제/포스파타제 억제제 정제 (Thermo Fisher #A32959)]로 즉시 분해했다. 분해물을 수집하고 100 µL/웰을 인간 포스포-KDR DuoSet IC ELISA (R&D 시스템 #DYC1766-2) 내로 부가했다. 분석법을 제조자 설명서에 따라서 수행하고 샘플 포스포-KDR 농도를 기준으로서 인간 포스포-KDR 대조구 (R&D 시스템 #841421)를 사용하여 외삽했다. 양성 대조구 웰 (100% 활성)는 VEGF165-자극된, DMSO-처리 세포 분해물을 함유했다. 음성 대조구 웰 (0% 활성)는 비-자극된 세포 분해물을 함유했다. IC₅₀ 값을 ActivityBase XE (IDBS) 내 4-파라미터 로지스틱 커프 핏을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 계산했다.
- [1299] **실시예 I: 일시적인 형질 감염 293A 세포에서 Mer 자동인산화 ELISA**
- [1300] 293A 세포 (Thermo Fisher #R70507)을 1.5×10^6 세포/웰에서 10% FBS (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신 (Thermo Fisher #15140-122)를 함유하는 DMEM (Thermo Fisher #11995-040) 내 100mm 디쉬(Greiner #664169) 상에 씨딩했다. 293A 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24 h 동안 배양하고 이후TransIT LT1 형질 감염 시약 (Mirus-Bio #MIR2305)를 사용하여 6 µg MERTK DNA (Genecopoeia #EX-Z8208-M02)로 형질감염했다. 24 h 배양후, 형질감염 293A 세포를 1×10^5 세포/웰에서 DMEM 성장 배지 내 96-웰 플레이트 (Corning #3904) 상으로 밤새 씨딩했다. 시험 화합물을 8-점 투여량 곡선을 생성하기 위해 신선한 혈청-없는 배지 내에서 0.3% DMSO (비히클)의 최종 농도까지 연속적으로 희석하고 세포에 부가하고 1 h 동안 배양했다. 세포를 이후 150 µL의 냉 1X 분해 버퍼 [20 mM 트리스, 137 mM 소듐 클로라이드, 2 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1% NP-40 대체물, 1 mM 활성 소듐 오르토바나테이트, 1 mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), 프로티아제/포스파타제 억제제 정제 (Thermo Fisher #A32959)]로 즉시 분해했다. 분해물을 원심분리에 의해 정제하고 50 µL/웰을 인간 포스포-Mer DuoSet IC ELISA (R&D 시스템 #DYC2579-2) 내로 부가했다. 분석법을 제조자 설명서에 따라서 수행하고 샘플 포스포-Mer 농도를 기준으로서 인간 포스포-Mer 대조구 (R&D 시스템 #841793)를 사용하여 외삽했다. 양성 대조구 웰 (100% 활성)는 DMSO-처리 세포 분해물을 함유했다. 음성 대조구 웰 (0% 활성)는 참조 억제제-처리 세포 분해물을 함유했다. IC₅₀ 값을 ActivityBase XE (IDBS) 내 4-파라미터 로지스틱 커프 핏을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 계산했다.
- [1301] 여기서 예시된 본개시물의 화합물은 다음 범위 내 IC₅₀ 값을 나타냈다: A: IC₅₀ ≤ 10 nM; B: 10 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM; C: 100 nM < IC₅₀ ≤ 300 nM; D: IC₅₀ > 300 nM. "NT"는 시험되지 않았음을 의미한다
- [1302] 실시예 F, G, H 및 I에서 세포 기초 키나제 분석법을 사용하여 실시예 화합물에 대해 수득된 활성 데이터를 표 3에 제공한다.

표 3: 본발명의 선택된 화합물에 대한 세포 활성 데이터

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
5	B	NT	B	A
6	NT	NT	D	D
7	A	A	A	A
8	A	A	B	A
9	A	A	B	A
10	NT	NT	NT	NT
11	A	NT	B	A
12	A	NT	B	A
13	B	NT	B	A
14	A	NT	A	B
15	B	NT	C	D
16	B	NT	C	C
17	B	B	B	A
20	B	B	B	B
21	A	NT	B	B
22	A	NT	B	B
26	B	B	B	A
27	A	B	B	A
30	C	D	C	B

[1303]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
31	B	D	C	B
32	A	A	B	A
34	A	A	B	A
35	C	NT	C	C
36	C	NT	C	D
37	B	NT	B	B
45	A	A	A	A
50	A	A	A	A
51	B	C	B	C
58	B	NT	C	C
59	C	NT	C	C
60	C	NT	C	D
67	C	NT	C	C
68	NT	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT	NT
70	B	NT	B	B
71	B	B	B	B
81	D	NT	D	D
82	B	NT	B	B
83	B	NT	B	B

[1304]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
84	A	NT	B	A
87	C	NT	C	D
88	C	NT	C	D
89	D	NT	D	D
90	B	NT	B	B
92	B	NT	C	C
96	B	B	C	C
98	A	B	A	A
103	A	NT	B	A
106	A	NT	B	A
110	A	B	A	A
115	A	B	B	A
116	A	B	B	A
125	A	A	B	B
128	B	NT	B	A
129	A	NT	B	A
130	D	NT	D	D
131	D	NT	D	D
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A

[1305]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
140	B	NT	B	B
141	NT	NT	NT	NT
142	B	B	B	B
143	B	NT	B	C
150	B	NT	B	A
151	NT	NT	NT	D
152	B	NT	C	C
153	B	NT	C	B
162	D	NT	C	B
163	NT	NT	NT	NT
164	A	B	A	B
165	B	B	A	A
166	B	NT	B	C
167	C	NT	C	C
169	C	D	C	C
170	C	NT	D	C
175	B	NT	B	C
176	B	NT	B	B

[1306]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
177	A	NT	B	A
180	A	NT	B	B
181	NT	NT	NT	NT
182	A	A	B	A
183	B	NT	B	B
184	C	NT	B	D
185	B	A	B	A
186	A	NT	B	A
187	B	NT	B	B
188	A	NT	B	B
191	A	A	B	A
192	A	A	B	A
193	B	NT	C	C
195	C	NT	B	B
196	B	NT	B	B
197	C	NT	C	D
198	B	NT	B	B
199	A	NT	A	A
200	B	NT	B	B
201	B	NT	B	B

[1307]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
202	B	NT	B	B
204	B	NT	B	B
206	A	B	A	A
207	B	B	B	B
208	B	B	B	B
209	C	NT	C	B
210	B	NT	B	A
213	B	B	B	C
214	B	B	B	B
220	A	A	B	A
221	B	NT	C	C
254	C	NT	C	D
255	D	NT	C	D
256	C	NT	C	C
262	D	NT	D	D
263	D	NT	D	D
264	B	B	B	B
265	A	B	B	B
267	B	NT	C	C
268	A	B	B	A

[1308]

화합물 번호	Axl IC50 (nM)	Mer IC50 (nM)	c-Met IC50 (nM)	KDR IC50 (nM)
269	B	B	C	B
270	B	B	B	B
273	C	NT	C	B
274	B	A	B	A
278	C	C	C	C
279	A	A	B	A
280	A	A	B	A
281	C	NT	B	C
282	C	NT	C	D
283	B	B	B	B
289	B	B	B	B
290	A	A	A	C
291	B	B	B	D
292	B	B	B	D
293	B	B	B	B
294	A	A	A	B
301	B	B	B	B
302	B	C	A	C

[1309]

[1310]

실시예 J: 약물동력학적 연구

[1311]

선택 화합물의 약물동력학적 특성을 수컷 Sprague-Dawley 래트에서 평가했다.

[1312]

수컷 Sprague Dawley 래트에 정맥내 또는 경구 투여량 투여에 따라서 혈장 내 선택된 화합물의 약물동력학을 조사하기 위해 비-GLP 연구가 설계되었다.

[1313]

수컷 Sprague-Dawley 래트 (기 당 3 동물)의 두 그룹은 3 mg/kg의 표적 투여량 수준에서 화합물의 정맥내 또는 경구 (구강내) 투여량을 투여받았다. 동물을 투여 동안 및 각각의 샘플 수집 기간에서 임상 관련 비정상에 대해 관찰했다.

[1314]

P0 기 내 동물을 투여량 투여 이전 밤새 절식시켰다. 4-시간 혈액 샘플수집에 따라서 음식을 반납했다. 물은 금지되지 않았다.

[1315]

투여 직전, 각각의 동물의 체중을 기록했다. 투여량 (최근접 0.001 mL로 반올림)을 예비처리 체중 (kg) 및 정맥내 투여에 대해 2.5 mL/kg 및 경구 투여에 대해 5 mL/kg의 투여량 부피에 기초하여 계산했다. 정맥내 체제를 경정맥 캐놀라를 통해 투여했다. 투여 직후, 캐놀라를 염수로 세정하고 선을 묶었다. 경구 투여량을 볼-팁 공급니들을 통해 투여했다. 투여를 위한 투여 시린지 부피를 투여 이전 제 2 사람에 의해 확인하고 농도 확인 분석에 대한 결과와 함께 그 부피를 실제 투여량 투여를 계산하기 위해 사용했다. 중량측정 확인으로서 각각의 동물

투여 직전 및 투여 직후 시린지를 칭량했다.

- [1316] 일련의 혈액 샘플 (샘플당 대략 200 μ L)을 투여후 0.083 (단지 IV 투여), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 (단지 PO 투여), 8, 24, 32, 48, 및 72 시간에서 각각의 동물로부터 수집했다. 혈액 샘플을 비-투여 경-정맥 캐놀라 (JVC)를 통해 K₂EDTA를 함유하는 튜브 내로 수집하고, 이를 각각의 수집 이후 대략 동일 부피의 염수로 세정했다.
- [1317] 혈액 샘플을 수집 1시간 이내 원심분리 (3500 rpm 5°C에서 10 분동안)에 의해 혈장으로 가공될 때까지 습윤 얼음 상에 저장했다. 혈장 샘플을 매트릭스 튜브 내로 옮기고 이후 -80°C 냉동고 내에 저장했다.
- [1318] 혈장 샘플 및 투여량 제제 샘플을 액체 크로마토그래피-질량 분광 분석 (LC-MS/MS) 방법을 사용하여 대상인 화합물에 대해 분석했다. 약물동력학적 파라미터 추정치를 투여 제제분석, 공식 샘플링 횟수 (모든 수집은 표적의 허용가능한 범위 이내), 및 비-구획 방법에 기초하여 실제 투여량을 사용하여 개별 동물 혈장 농도-시간 데이터로부터 계산했다. 소프트웨어 WinNonlin Phoenix 버전 6.3 (Pharsight)를 사용하여 정맥내 - 볼루스 (IV) 혈장 분석 모델 (201) 또는 혈과 외 (PO) 투여 혈장 분석 모델 (200)을 피팅하는 농도-시간 데이터를 분석했다. 평가된 단일-투여량 약물동력학적 파라미터는, 적절한 경우 다음을 포함한다: C_{max} (관찰 피크 또는 최대 농도); T_{max} (피크 농도의 관찰 시간); $T_{1/2}$ (말단 반감기); V_z (말단 상에 기초하는 분포의 부피); V_{ss} (정상상태에서의 분포의 부피); AUC_{INF} (시간 제로 내지 무한으로부터 계산된 농도-시간 곡선 하 면적); AUC_{last} (시간 제로 내지 마지막 정량가능 농도의 시간으로부터 계산된 농도-시간 곡선 하 면적); C_0 (시간 제로에서 다시-외삽된 농도); CL (총 바디 클리어런스); V_z/F (말단 상에 기초하는 혈관외 투여에 대한 분포의 부피); CL/F (혈관외 투여에 대한 총 바디 클리어런스); F% (생물학적이용율); 그리고 MRT_{last} (평균 체류 시간).
- [1319] 면적-하-혈장 농도-시간 곡선 (AUC)을 선형-로그 사다리꼴공식을 사용하여 추정했다. 마지막 관찰가능 농도 (C_{last})의 시간 (T_{last})을 통한 면적은 AUC_{last} 로서 보고된다. 무한까지 외삽된 AUC, (AUC_{INF})는 AUC_{last} 및 C_{last}/λ_z 비, 여기서 λ_z 는 말단 속도 상수, 부가로 추정했다. 겉보기 말단 반감기 ($T_{1/2}$)을 $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 계산하고 최소 3 혈장 농도-시간 점으로 정의된 농도-시간 곡선의 로그-선형 말단 상의 기울기를 사용하여 결정했다. 반감기는 r 제곱에 의해 측정된 회귀 선에 대한 상관관계가 반올림시 ≥ 0.9 이면 보고된다. IV 투여 후, 분포의 부피 (V_z)을 투여량/ $\lambda_z \cdot AUC_{INF-obs}$ 로서 계산하고, 클리어런스 (CL)을 투여량/ $AUC_{INF-obs}$ 로서 계산하고 정상상태 (V_{ss})에서 분포의 부피를 $MRT_{INF} \cdot CL$ 로서 추정했다. 투여시간으로부터 마지막 측정가능 농도의 시간까지의 평균 체류 시간 (MRT)을 $AUMC_{last}/AUC_{last}$ 로서 계산했다. 모델 200에 대해 생물학적이용율 (즉 전신 순환계에 도달하는 총 투여량의 비율)은 계산될 수 없다. 따라서, 이 모델에 대한 부피 및 클리어런스는 각각 V_z/F 또는 CL/F이고; 여기서 F는 생물학적이용율이다 (즉 전신 순환계에 도달하는 총 투여량의 비율로 정의되고; (평균 $AUC_{last-po}/$ 평균 $AUC_{last-iv}$)*[투여량_{IV}/투여량_{PO}]*100).

[1320] 본발명의 일부 화합물에 대한 상기 절차에 의해 생성된 약물동력학적 데이터를 아래 표 4에 제공한다.

표 4: 본발명의 선택된 화합물에 대한 래트 약물동력학적 데이터

화합물 번호	래트 PK 파라미터
7	IV (1 mg/kg) $t_{1/2} = 3.1 \text{ hr}$ $Cl = 89 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3 mg/kg) $t_{1/2} = 7.3 \text{ hr}$ $C_{max} = 8.8 \text{ uM}$ $F = 72\%$
8	IV (3 mg/kg) $t_{1/2} = 5.4 \text{ hr}$ $Cl = 43 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3 mg/kg) $t_{1/2} = 7.1 \text{ hr}$ $C_{max} = 11.4 \text{ uM}$ $F = 62\%$
9	IV (3 mg/kg) $t_{1/2} = 2.8 \text{ hr}$ $Cl = 152 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3 mg/kg) $t_{1/2} = 2.6 \text{ hr}$ $C_{max} = 3.9 \text{ uM}$ $F = 69\%$
17	IV (3.0 mg/kg) $t_{1/2} = 3.0 \text{ hr}$ $Cl = 102 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3.2 mg/kg) $t_{1/2} = 4.5 \text{ hr}$ $C_{max} = 3.4 \text{ uM}$ $F = 46\%$
45	IV (1 mg/kg) $t_{1/2} = 10.1 \text{ hr}$ $Cl = 41 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3 mg/kg) $t_{1/2} = 5.7 \text{ hr}$ $C_{max} = 15.3 \text{ uM}$ $F = 133\%$

[1321]

191	IV (3.0 mg/kg) $t_{1/2} = 9.9 \text{ hr}$ $Cl = 63 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3.1 mg/kg) $t_{1/2} = 6.8 \text{ hr}$ $C_{max} = 4.6 \text{ uM}$ $F = 38\%$
206	IV (3 mg/kg) $t_{1/2} = 2.1 \text{ hr}$ $Cl = 511 \text{ mL/hr/kg}$ PO (3 mg/kg) $t_{1/2} = 2.9 \text{ hr}$ $C_{max} = 0.7 \text{ uM}$ $F = 37\%$

[1322]

[1323]

다른 구체예

[1324]

상기 개시물은 명료성 및 이해를 위해, 설명 및 예시로서 상세히 기술되었다. 본발명은 다양한 특이적 및 바람직한 구체예 및 기술을 참조하여 기술된다. 그러나, 본발명의 사상 및 범위 이내이면서 많은 변형 및 변조가 행해질 수 있음이 이해되어야 한다. 변형 및 변조가 첨부된 범위 이내에서 수행될 수 있음이 본업계에서의 숙련자에게 명백하다. 따라서, 상기 설명은 예시적이지 제한적으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다.

[1325]

따라서 본발명의 범위는 상기 설명을 참조하지 않고 결정되어야 하고 대신 다음 첨부된 청구범위를 그러한 청구범위와 동등물의 전체 범위와 함께 참조하여 결정되어야 한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Exelixis, Inc.

<120> Compounds for the Treatment of Kinase-Dependent Disorders

<130> 224990/18-003-PC/443581

<140> PCT/US2019/015297

<141> 2019-01-25

<150> 62/622,702

<151> 2018-01-26

<150> 62/758,321

<151> 2018-11-09

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 587

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Pro Arg Gly Leu Pro Pro Leu Leu Val Val Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

Trp Ala Ser Val Ser Ala Gln Thr Asp Ala Thr Pro Ala Val Thr Thr
20 25 30

Glu Gly Leu Asn Ser Thr Glu Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly Thr Phe
35 40 45

Pro Ser Thr Arg Pro Pro Gly Thr Pro Arg Ala Pro Gly Pro Ser Ser
50 55 60

Gly Pro Arg Pro Thr Pro Val Thr Asp Val Ala Val Leu Cys Val Cys
65 70 75 80

Asp Leu Ser Pro Ala Gln Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Pro Asp
85 90 95

Cys Ser Ser Val Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Cys Ser Val Pro Val
100 105 110

Val Thr Gly Asp Ser Gln Phe Cys Ser Gln Lys Ala Val Ile Tyr Ser
115 120 125

Leu Asn Phe Thr Ala Asn Pro Pro Gln Arg Val Phe Glu Leu Val Asp
130 135 140

Gln Ile Asn Pro Ser Ile Phe Cys Ile His Ile Thr Asn Tyr Lys Pro
145 150 155 160

Ala Leu Ser Phe Ile Asn Pro Glu Val Pro Asp Glu Asn Asn Phe Asp
165 170 175

Thr Leu Met Lys Thr Ser Asp Gly Phe Thr Leu Asn Ala Glu Ser Tyr
180 185 190

Val Ser Phe Thr Thr Lys Leu Asp Ile Pro Thr Ala Ala Lys Tyr Glu
195 200 205

Tyr Gly Val Pro Leu Gln Thr Ser Asp Ser Phe Leu Arg Phe Pro Ser
210 215 220

Ser Leu Thr Ser Ser Leu Cys Thr Asp Asn Asn Pro Ala Ala Phe Leu
225 230 235 240

Val Asn Gln Ala Val Lys Cys Thr Arg Lys Ile Asn Leu Glu Gln Cys

	245	250	255
Glu Glu Ile Glu Ala Leu Ser Met Ala Phe Tyr Ser Ser Pro Glu Ile			
	260	265	270
Leu Arg Val Pro Asp Ser Arg Lys Lys Val Pro Ile Thr Val Gln Ser			
	275	280	285
Ile Val Ile Gln Ser Leu Asn Lys Thr Leu Thr Arg Arg Glu Asp Thr			
	290	295	300
Asp Val Leu Gln Pro Thr Leu Val Asn Ala Gly His Phe Ser Leu Cys			
305	310	315	320
Val Asn Val Val Leu Glu Val Lys Tyr Ser Leu Thr Tyr Thr Asp Ala			
	325	330	335
Gly Glu Val Thr Lys Ala Asp Leu Ser Phe Val Leu Gly Thr Val Ser			
	340	345	350
Ser Val Val Val Pro Leu Gln Gln Lys Phe Glu Ile His Phe Leu Gln			
	355	360	365
Glu Asn Thr Gln Pro Val Pro Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Val Val			
	370	375	380
Gly Leu Pro Leu Ala Ala Gly Phe Gln Pro His Lys Gly Ser Gly Ile			
385	390	395	400
Ile Gln Thr Thr Asn Arg Tyr Gly Gln Leu Thr Ile Leu His Ser Thr			
	405	410	415
Thr Glu Gln Asp Cys Leu Ala Leu Glu Gly Val Arg Thr Pro Val Leu			
	420	425	430
Phe Gly Tyr Thr Met Gln Ser Gly Cys Lys Leu Arg Leu Thr Gly Ala			
	435	440	445
Leu Pro Cys Gln Leu Val Ala Gln Lys Val Lys Ser Leu Leu Trp Gly			
	450	455	460
Gln Gly Phe Pro Asp Tyr Val Ala Pro Phe Gly Asn Ser Gln Ala Gln			
465	470	475	480
Asp Met Leu Asp Trp Val Pro Ile His Phe Ile Thr Gln Ser Phe Asn			
	485	490	495

Arg Lys Asp Ser Cys Gln Leu Pro Gly Ala Leu Val Ile Glu Val Lys
500 505 510

Trp Thr Lys Tyr Gly Ser Leu Leu Asn Pro Gln Ala Lys Ile Val Asn
515 520 525

Val Thr Ala Asn Leu Ile Ser Ser Ser Phe Pro Glu Ala Asn Ser Gly
530 535 540

Asn Glu Arg Thr Ile Leu Ile Ser Thr Ala Val Thr Phe Val Asp Val
545 550 555 560

Ser Ala Pro Ala Glu Ala Gly Phe Arg Ala Pro Pro Ala Ile Asn Ala
565 570 575

Arg Leu Pro Phe Asn Phe Phe Phe Pro Phe Val
580 585

<210> 2

<211> 697

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Phe Gln Pro Pro Ala Ala Leu Leu Leu Arg Leu Phe Leu Leu
1 5 10 15

Gln Gly Ile Leu Arg Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ala Phe Ile Pro Pro
20 25 30

Phe Ile Arg Met Ser Gly Pro Ala Val Ser Ala Ser Leu Val Gly Asp
35 40 45

Thr Glu Gly Val Thr Val Ser Leu Ala Val Leu Gln Asp Glu Ala Gly
50 55 60

Ile Leu Pro Ile Pro Thr Cys Gly Val Leu Asn Asn Glu Thr Glu Asp
65 70 75 80

Trp Ser Val Thr Val Ile Pro Gly Ala Lys Val Leu Glu Val Thr Val
85 90 95

Arg Trp Lys Arg Gly Leu Asp Trp Cys Ser Ser Asn Glu Thr Asp Ser
100 105 110

Phe Ser Glu Ser Pro Cys Ile Leu Gln Thr Leu Leu Val Ser Ala Ser

115	120	125
His Asn Ser Ser Cys Ser Ala His Leu Leu Ile Gln Val Glu Ile Tyr		
130	135	140
Ala Asn Ser Ser Leu Thr His Asn Ala Ser Glu Asn Val Thr Val Ile		
145	150	155
Pro Asn Gln Val Tyr Gln Pro Leu Gly Pro Cys Pro Cys Asn Leu Thr		
165	170	175
Ala Gly Ala Cys Asp Val Arg Cys Cys Cys Asp Gln Glu Cys Ser Ser		
180	185	190
Asn Leu Thr Thr Leu Phe Arg Arg Ser Cys Phe Thr Gly Val Phe Gly		
195	200	205
Gly Asp Val Asn Pro Pro Phe Asp Gln Leu Cys Ser Ala Gly Thr Thr		
210	215	220
Thr Arg Gly Val Pro Asp Trp Phe Pro Phe Leu Cys Val Gln Ser Pro		
225	230	235
Leu Ala Asn Thr Pro Phe Leu Gly Tyr Phe Tyr His Gly Ala Val Ser		
245	250	255
Pro Lys Gln Asp Ser Ser Phe Glu Val Tyr Val Asp Thr Asp Ala Lys		
260	265	270
Asp Phe Ala Asp Phe Gly Tyr Lys Gln Gly Asp Pro Ile Met Thr Val		
275	280	285
Lys Lys Ala Tyr Phe Thr Ile Pro Gln Val Ser Leu Ala Gly Gln Cys		
290	295	300
Met Gln Asn Ala Pro Val Ala Phe Leu His Asn Phe Asp Val Lys Cys		
305	310	315
Val Thr Asn Leu Glu Leu Tyr Gln Glu Arg Asp Gly Ile Ile Asn Ala		
325	330	335
Lys Ile Lys Asn Val Ala Leu Gly Gly Ile Val Thr Pro Lys Val Ile		
340	345	350
Tyr Glu Glu Ala Thr Asp Leu Asp Lys Phe Ile Thr Asn Thr Glu Thr		
355	360	365

Pro Leu Asn Asn Gly Ser Thr Pro Arg Ile Val Asn Val Glu Glu His
370 375 380

Tyr Ile Phe Lys Trp Asn Asn Asn Thr Ile Ser Glu Ile Asn Val Lys
385 390 395 400

Ile Phe Arg Ala Glu Ile Asn Ala His Gln Lys Gly Ile Met Thr Gln
405 410 415

Arg Phe Val Val Lys Phe Leu Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Glu Glu Glu
420 425 430

Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Gln Leu Gly Lys Pro Val Arg Ala Leu
435 440 445

Asn Ile Asn Arg Met Asn Asn Val Thr Thr Leu His Leu Trp Gln Ser
450 455 460

Ala Gly Arg Gly Leu Cys Thr Ser Ala Thr Phe Lys Pro Ile Leu Phe
465 470 475 480

Gly Glu Asn Val Leu Ser Gly Cys Leu Leu Glu Val Gly Ile Asn Glu
485 490 495

Asn Cys Thr Gln Leu Arg Glu Asn Ala Val Glu Arg Leu Asp Ser Leu
500 505 510

Ile Gln Ala Thr His Val Ala Met Arg Gly Asn Ser Asp Tyr Ala Asp
515 520 525

Leu Ser Asp Gly Trp Leu Glu Ile Ile Arg Val Asp Ala Pro Asp Pro
530 535 540

Gly Ala Asp Pro Leu Ala Ser Ser Val Asn Gly Met Cys Leu Asp Ile
545 550 555 560

Pro Ala His Leu Ser Ile Arg Ile Leu Ile Ser Asp Ala Gly Ala Val
565 570 575

Glu Gly Ile Thr Gln Gln Glu Ile Leu Gly Val Glu Thr Arg Phe Ser
580 585 590

Ser Val Asn Trp Gln Tyr Gln Cys Gly Leu Thr Cys Glu His Lys Ala
595 600 605

Asp Leu Leu Pro Ile Ser Ala Ser Val Gln Phe Ile Lys Ile Pro Ala

610 615 620
 Gln Leu Pro His Pro Leu Thr Arg Phe Gln Ile Asn Tyr Thr Glu Tyr
 625 630 635 640

 Asp Cys Asn Arg Asn Glu Val Cys Trp Pro Gln Leu Leu Tyr Pro Trp
 645 650 655
 Thr Gln Tyr Tyr Gln Gly Glu Leu His Ser Gln Cys Val Ala Lys Gly
 660 665 670
 Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Thr Leu Ala Leu Phe Leu Ser Asn Pro
 675 680 685
 Trp Thr Arg Ile Cys Lys Ala Tyr Ser
 690 695
 <210> 3
 <211> 607
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Arg Thr Pro Gln Leu Ala Leu Leu Gln Val Phe Phe Leu Val Phe
 1 5 10 15
 Pro Asp Gly Val Arg Pro Gln Pro Ser Ser Ser Pro Ser Gly Ala Val
 20 25 30
 Pro Thr Ser Leu Glu Leu Gln Arg Gly Thr Asp Gly Gly Thr Leu Gln
 35 40 45
 Ser Pro Ser Glu Ala Thr Ala Thr Arg Pro Ala Val Pro Gly Leu Pro
 50 55 60

 Thr Val Val Pro Thr Leu Val Thr Pro Ser Ala Pro Gly Asn Arg Thr
 65 70 75 80
 Val Asp Leu Phe Pro Val Leu Pro Ile Cys Val Cys Asp Leu Thr Pro
 85 90 95
 Gly Ala Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Arg Asp Cys Tyr Leu Leu
 100 105 110
 His Pro Arg Thr Val Phe Ser Phe Cys Leu Pro Gly Ser Val Arg Ser

115	120	125	
Ser Ser Trp Val Cys Val Asp Asn Ser Val Ile Phe Arg Ser Asn Ser			
130	135	140	
Pro Phe Pro Ser Arg Val Phe Met Asp Ser Asn Gly Ile Arg Gln Phe			
145	150	155	160
Cys Val His Val Asn Asn Ser Asn Leu Asn Tyr Phe Gln Lys Leu Gln			
	165	170	175
Lys Val Asn Ala Thr Asn Phe Gln Ala Leu Ala Ala Glu Phe Gly Gly			
	180	185	190
Glu Ser Phe Thr Ser Thr Phe Gln Thr Gln Ser Pro Pro Ser Phe Tyr			
	195	200	205
Arg Ala Gly Asp Pro Ile Leu Thr Tyr Phe Pro Lys Trp Ser Val Ile			
	210	215	220
Ser Leu Leu Arg Gln Pro Ala Gly Val Gly Ala Gly Gly Leu Cys Ala			
225	230	235	240
Glu Ser Asn Pro Ala Gly Phe Leu Glu Ser Lys Ser Thr Thr Cys Thr			
	245	250	255
Arg Phe Phe Lys Asn Leu Ala Ser Ser Cys Thr Leu Asp Ser Ala Leu			
	260	265	270
Asn Ala Ala Ser Tyr Tyr Asn Phe Thr Val Leu Lys Val Pro Arg Ser			
	275	280	285
Met Thr Asp Pro Gln Asn Met Glu Phe Gln Val Pro Val Ile Leu Thr			
	290	295	300
Ser Gln Ala Asn Ala Pro Leu Leu Ala Gly Asn Thr Cys Gln Asn Val			
305	310	315	320
Val Ser Gln Val Thr Tyr Glu Ile Glu Thr Asn Gly Thr Phe Gly Ile			
	325	330	335
Gln Lys Val Ser Val Ser Leu Gly Gln Thr Asn Leu Thr Val Glu Pro			
	340	345	350
Gly Ala Ser Leu Gln Gln His Phe Ile Leu Arg Phe Arg Ala Phe Gln			
	355	360	365

Gln Ser Thr Ala Ala Ser Leu Thr Ser Pro Arg Ser Gly Asn Pro Gly
370 375 380

Tyr Ile Val Gly Lys Pro Leu Leu Ala Leu Thr Asp Asp Ile Ser Tyr
385 390 395 400

Ser Met Thr Leu Leu Gln Ser Gln Gly Asn Gly Ser Cys Ser Val Lys
405 410 415

Arg His Glu Val Gln Phe Gly Val Asn Ala Ile Ser Gly Cys Lys Leu
420 425 430

Arg Leu Lys Lys Ala Asp Cys Ser His Leu Gln Gln Glu Ile Tyr Gln
435 440 445

Thr Leu His Gly Arg Pro Arg Pro Glu Tyr Val Ala Ile Phe Gly Asn
450 455 460

Ala Asp Pro Ala Gln Lys Gly Gly Trp Thr Arg Ile Leu Asn Arg His
465 470 475 480

Cys Ser Ile Ser Ala Ile Asn Cys Thr Ser Cys Cys Leu Ile Pro Val
485 490 495

Ser Leu Glu Ile Gln Val Leu Trp Ala Tyr Val Gly Leu Leu Ser Asn
500 505 510

Pro Gln Ala His Val Ser Gly Val Arg Phe Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
515 520 525

Ile Gln Asp Ser Gln Gln Val Thr Glu Val Ser Leu Thr Thr Leu Val
530 535 540

Asn Phe Val Asp Ile Thr Gln Lys Pro Gln Pro Pro Arg Gly Gln Pro
545 550 555 560

Lys Met Asp Trp Lys Trp Pro Phe Asp Phe Phe Pro Phe Lys Val Ala
565 570 575

Phe Ser Arg Gly Val Phe Ser Gln Lys Cys Ser Val Ser Pro Ile Leu
580 585 590

Ile Leu Cys Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Asn Leu Glu Thr Met
595 600 605

<210> 4

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Thr Pro Gly Pro Val Ile Pro Glu Val Pro Phe Glu Pro Ser

1 5 10 15

Lys Pro Pro Val Ile Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Arg Asn Pro

20 25 30

Glu Ser Phe Lys Glu Lys Phe Val Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val

35 40 45

Val Pro Ile Gly Cys Leu Ala Thr Ala Ala Ala Leu Thr Tyr Gly Leu

50 55 60

Tyr Ser Phe His Arg Gly Asn Ser Gln Arg Ser Gln Leu Met Met Arg

65 70 75 80

Thr Arg Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Val Ala Ala Ile Leu Leu Gly

85 90 95

Leu Ala Val Thr Ala Met Lys Ser Arg Pro

100 105

<210> 5

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ala Thr Leu Gly Phe Val Thr Pro Glu Ala Pro Phe Glu Ser Ser

1 5 10 15

Lys Pro Pro Ile Phe Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Ser Asn Pro

20 25 30

Glu Gly Phe Lys Glu Lys Phe Leu Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val

35 40 45

Val Pro Ile Gly Phe Leu Cys Thr Ala Ala Val Leu Thr Asn Gly Leu

50 55 60

Tyr Cys Phe His Gln Gly Asn Ser Gln Cys Ser Arg Leu Met Met His

65 70 75 80
 Thr Gln Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Ile Ala Ala Ile Leu Leu Gly
 85 90 95
 Leu Ala Ala Thr Ala Met Lys Ser Pro Pro
 100 105

<210> 6

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Cys Ser Ala Gly Glu Leu Leu Arg Gly Gly Asp Gly Gly Glu Arg
 1 5 10 15
 Asp Glu Asp Gly Asp Ala Leu Ala Glu Arg Glu Ala Ala Gly Thr Gly
 20 25 30
 Trp Asp Pro Gly Ala Ser Pro Arg Arg Arg Gly Gln Arg Pro Lys Glu
 35 40 45
 Ser Glu Gln Asp Val Glu Asp Ser Gln Asn His Thr Gly Glu Pro Val

50 55 60
 Gly Asp Asp Tyr Lys Lys Met Gly Thr Leu Phe Gly Glu Leu Asn Lys
 65 70 75 80
 Asn Leu Ile Asn Met Gly Phe Thr Arg Met Tyr Phe Gly Glu Arg Ile
 85 90 95
 Val Glu Pro Val Ile Val Ile Phe Phe Trp Val Met Leu Trp Phe Leu
 100 105 110
 Gly Leu Gln Ala Leu Gly Leu Val Ala Val Leu Cys Leu Val Ile Ile

115 120 125
 Tyr Val Gln Gln
 130

<210> 7

<211> 1104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Glu Arg Ser Pro Gly Glu Gly Pro Ser Pro Ser Pro Met Asp Gln
1 5 10 15

Pro Ser Ala Pro Ser Asp Pro Thr Asp Gln Pro Pro Ala Ala His Ala
20 25 30

Lys Pro Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gln Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ala
35 40 45

Gly Glu Ala Leu Ala Val Leu Thr Ser Phe Gly Arg Arg Leu Leu Val
50 55 60

Leu Ile Pro Val Tyr Leu Ala Gly Ala Val Gly Leu Ser Val Gly Phe
65 70 75 80

Val Leu Phe Gly Leu Ala Leu Tyr Leu Gly Trp Arg Arg Val Arg Asp
85 90 95

Glu Lys Glu Arg Ser Leu Arg Ala Ala Arg Gln Leu Leu Asp Asp Glu
100 105 110

Glu Gln Leu Thr Ala Lys Thr Leu Tyr Met Ser His Arg Glu Leu Pro
115 120 125

Ala Trp Val Ser Phe Pro Asp Val Glu Lys Ala Glu Trp Leu Asn Lys
130 135 140

Ile Val Ala Gln Val Trp Pro Phe Leu Gly Gln Tyr Met Glu Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ala Glu Thr Val Ala Pro Ala Val Arg Gly Ser Asn Pro His Leu
165 170 175

Gln Thr Phe Thr Phe Thr Arg Val Glu Leu Gly Glu Lys Pro Leu Arg
180 185 190

Ile Ile Gly Val Lys Val His Pro Gly Gln Arg Lys Glu Gln Ile Leu
195 200 205

Leu Asp Leu Asn Ile Ser Tyr Val Gly Asp Val Gln Ile Asp Val Glu
210 215 220

Val Lys Lys Tyr Phe Cys Lys Ala Gly Val Lys Gly Met Gln Leu His
225 230 235 240

Gly Val Leu Arg Val Ile Leu Glu Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Phe
 245 250 255
 Val Gly Ala Val Ser Met Phe Phe Ile Arg Arg Pro Thr Leu Asp Ile
 260 265 270
 Asn Trp Thr Gly Met Thr Asn Leu Leu Asp Ile Pro Gly Leu Ser Ser
 275 280 285
 Leu Ser Asp Thr Met Ile Met Asp Ser Ile Ala Ala Phe Leu Val Leu
 290 295 300

 Pro Asn Arg Leu Leu Val Pro Leu Val Pro Asp Leu Gln Asp Val Ala
 305 310 315 320
 Gln Leu Arg Ser Pro Leu Pro Arg Gly Ile Ile Arg Ile His Leu Leu
 325 330 335
 Ala Ala Arg Gly Leu Ser Ser Lys Asp Lys Tyr Val Lys Gly Leu Ile
 340 345 350
 Glu Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Leu Val Arg Leu Gly Thr Gln Thr
 355 360 365

 Phe Cys Ser Arg Val Ile Asp Glu Glu Leu Asn Pro Gln Trp Gly Glu
 370 375 380
 Thr Tyr Glu Val Met Val His Glu Val Pro Gly Gln Glu Ile Glu Val
 385 390 395 400
 Glu Val Phe Asp Lys Asp Pro Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Met
 405 410 415
 Lys Leu Asp Val Gly Lys Val Leu Gln Ala Ser Val Leu Asp Asp Trp
 420 425 430

 Phe Pro Leu Gln Gly Gly Gln Gly Gln Val His Leu Arg Leu Glu Trp
 435 440 445
 Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ala Glu Lys Leu Glu Gln Val Leu Gln Trp
 450 455 460
 Asn Trp Gly Val Ser Ser Arg Pro Asp Pro Pro Ser Ala Ala Ile Leu
 465 470 475 480
 Val Val Tyr Leu Asp Arg Ala Gln Asp Leu Pro Leu Lys Lys Gly Asn

485 490 495

Lys Glu Pro Asn Pro Met Val Gln Leu Ser Ile Gln Asp Val Thr Gln

500 505 510

Glu Ser Lys Ala Val Tyr Ser Thr Asn Cys Pro Val Trp Glu Glu Ala

515 520 525

Phe Arg Phe Phe Leu Gln Asp Pro Gln Ser Gln Glu Leu Asp Val Gln

530 535 540

Val Lys Asp Asp Ser Arg Ala Leu Thr Leu Gly Ala Leu Thr Leu Pro

545 550 555 560

Leu Ala Arg Leu Leu Thr Ala Pro Glu Leu Ile Leu Asp Gln Trp Phe

565 570 575

Gln Leu Ser Ser Ser Gly Pro Asn Ser Arg Leu Tyr Met Lys Leu Val

580 585 590

Met Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Ser Glu Ile Cys Phe Pro Thr Val

595 600 605

Pro Gly Cys Pro Gly Ala Trp Asp Val Asp Ser Glu Asn Pro Gln Arg

610 615 620

Gly Ser Ser Val Asp Ala Pro Pro Arg Pro Cys His Thr Thr Pro Asp

625 630 635 640

Ser Gln Phe Gly Thr Glu His Val Leu Arg Ile His Val Leu Glu Ala

645 650 655

Gln Asp Leu Ile Ala Lys Asp Arg Phe Leu Gly Gly Leu Val Lys Gly

660 665 670

Lys Ser Asp Pro Tyr Val Lys Leu Lys Leu Ala Gly Arg Ser Phe Arg

675 680 685

Ser His Val Val Arg Glu Asp Leu Asn Pro Arg Trp Asn Glu Val Phe

690 695 700

Glu Val Ile Val Thr Ser Val Pro Gly Gln Glu Leu Glu Val Glu Val

705 710 715 720

Phe Asp Lys Asp Leu Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Cys Lys Val

725 730 735

Arg Leu Thr Thr Val Leu Asn Ser Gly Phe Leu Asp Glu Trp Leu Thr
740 745 750

Leu Glu Asp Val Pro Ser Gly Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Arg Leu
755 760 765

Thr Pro Arg Pro Thr Ala Ala Glu Leu Glu Glu Val Leu Gln Val Asn
770 775 780

Ser Leu Ile Gln Thr Gln Lys Ser Ala Glu Leu Ala Ala Ala Leu Leu
785 790 795 800

Ser Ile Tyr Met Glu Arg Ala Glu Asp Leu Pro Leu Arg Lys Gly Thr
805 810 815

Lys His Leu Ser Pro Tyr Ala Thr Leu Thr Val Gly Asp Ser Ser His
820 825 830

Lys Thr Lys Thr Ile Ser Gln Thr Ser Ala Pro Val Trp Asp Glu Ser
835 840 845

Ala Ser Phe Leu Ile Arg Lys Pro His Thr Glu Ser Leu Glu Leu Gln
850 855 860

Val Arg Gly Glu Gly Thr Gly Val Leu Gly Ser Leu Ser Leu Pro Leu
865 870 875 880

Ser Glu Leu Leu Val Ala Asp Gln Leu Cys Leu Asp Arg Trp Phe Thr
885 890 895

Leu Ser Ser Gly Gln Gly Gln Val Leu Leu Arg Ala Gln Leu Gly Ile
900 905 910

Leu Val Ser Gln His Ser Gly Val Glu Ala His Ser His Ser Tyr Ser
915 920 925

His Ser Ser Ser Ser Leu Ser Glu Glu Pro Glu Leu Ser Gly Gly Pro
930 935 940

Pro His Ile Thr Ser Ser Ala Pro Glu Leu Arg Gln Arg Leu Thr His
945 950 955 960

Val Asp Ser Pro Leu Glu Ala Pro Ala Gly Pro Leu Gly Gln Val Lys
965 970 975

Leu Thr Leu Trp Tyr Tyr Ser Glu Glu Arg Lys Leu Val Ser Ile Val

980 985 990
His Gly Cys Arg Ser Leu Arg Gln Asn Gly Arg Asp Pro Pro Asp Pro
995 1000 1005

Tyr Val Ser Leu Leu Leu Leu Pro Asp Lys Asn Arg Gly Thr Lys
1010 1015 1020

Arg Arg Thr Ser Gln Lys Lys Arg Thr Leu Ser Pro Glu Phe Asn
1025 1030 1035

Glu Arg Phe Glu Trp Glu Leu Pro Leu Asp Glu Ala Gln Arg Arg
1040 1045 1050

Lys Leu Asp Val Ser Val Lys Ser Asn Ser Ser Phe Met Ser Arg
1055 1060 1065

Glu Arg Glu Leu Leu Gly Lys Val Gln Leu Asp Leu Ala Glu Thr
1070 1075 1080

Asp Leu Ser Gln Gly Val Ala Arg Trp Tyr Asp Leu Met Asp Asn
1085 1090 1095

Lys Asp Lys Gly Ser Ser
1100

<210> 8

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Arg Gly Asn Leu Ala Leu Val Gly Val Leu Ile Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Pro Ser Gly His Pro Gln Pro Ala Gly Asp Asp Ala
20 25 30

Cys Ser Val Gln Ile Leu Val Pro Gly Leu Lys Gly Asp Ala Gly Glu
35 40 45

Lys Gly Asp Lys Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Arg Val Gly Pro Thr
50 55 60

Gly Glu Lys Gly Asp Met Gly Asp Lys Gly Gln Lys Gly Ser Val Gly

65					70						75						80
Arg	His	Gly	Lys	Ile	Gly	Pro	Ile	Gly	Ser	Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Asp		
				85					90						95		
Ser	Gly	Asp	Ile	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Asn	Gly	Glu	Pro	Gly	Leu	Pro		
				100				105						110			
Cys	Glu	Cys	Ser	Gln	Leu	Arg	Lys	Ala	Ile	Gly	Glu	Met	Asp	Asn	Gln		
				115				120					125				
Val	Ser	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Phe	Ile	Lys	Asn	Ala	Val	Ala		
				130				135					140				

Gly	Val	Arg	Glu	Thr	Glu	Ser	Lys	Ile	Tyr	Leu	Leu	Val	Lys	Glu	Glu
145					150					155					160
Lys	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gln	Leu	Ser	Cys	Gln	Gly	Arg	Gly	Gly	Thr
				165					170						175
Leu	Ser	Met	Pro	Lys	Asp	Glu	Ala	Ala	Asn	Gly	Leu	Met	Ala	Ala	Tyr
			180					185					190		
Leu	Ala	Gln	Ala	Gly	Leu	Ala	Arg	Val	Phe	Ile	Gly	Ile	Asn	Asp	Leu
		195					200					205			

Glu	Lys	Glu	Gly	Ala	Phe	Val	Tyr	Ser	Asp	His	Ser	Pro	Met	Arg	Thr
210						215					220				
Phe	Asn	Lys	Trp	Arg	Ser	Gly	Glu	Pro	Asn	Asn	Ala	Tyr	Asp	Glu	Glu
225					230					235					240
Asp	Cys	Val	Glu	Met	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Trp	Asn	Asp	Val	Ala	Cys
				245					250					255	
His	Thr	Thr	Met	Tyr	Phe	Met	Cys	Glu	Phe	Asp	Lys	Glu	Asn	Met	
			260					265					270		

<210> 9

<211> 847

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Phe Lys Cys Trp Ser Val Val Leu Val Leu Gly Phe Ile Phe Leu

1 5 10 15
 Glu Ser Glu Gly Arg Pro Thr Lys Glu Gly Gly Tyr Gly Leu Lys Ser
 20 25 30
 Tyr Gln Pro Leu Met Arg Leu Arg His Lys Gln Glu Lys Asn Gln Glu
 35 40 45
 Ser Ser Arg Val Lys Gly Phe Met Ile Gln Asp Gly Pro Phe Gly Ser

 50 55 60
 Cys Glu Asn Lys Tyr Cys Gly Leu Gly Arg His Cys Val Thr Ser Arg
 65 70 75 80
 Glu Thr Gly Gln Ala Glu Cys Ala Cys Met Asp Leu Cys Lys Arg His
 85 90 95
 Tyr Lys Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Glu Phe Tyr Glu Asn His Cys
 100 105 110
 Glu Val His Arg Ala Ala Cys Leu Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Val

 115 120 125
 His Asn Glu Asp Cys Phe Phe Lys Gly Asp Lys Cys Lys Thr Thr Glu
 130 135 140
 Tyr Ser Lys Met Lys Asn Met Leu Leu Asp Leu Gln Asn Gln Lys Tyr
 145 150 155 160
 Ile Met Gln Glu Asn Glu Asn Pro Asn Gly Asp Asp Ile Ser Arg Lys
 165 170 175
 Lys Leu Leu Val Asp Gln Met Phe Lys Tyr Phe Asp Ala Asp Ser Asn

 180 185 190
 Gly Leu Val Asp Ile Asn Glu Leu Thr Gln Val Ile Lys Gln Glu Glu
 195 200 205
 Leu Gly Lys Asp Leu Phe Asp Cys Thr Leu Tyr Val Leu Leu Lys Tyr
 210 215 220
 Asp Asp Phe Asn Ala Asp Lys His Leu Ala Leu Glu Glu Phe Tyr Arg
 225 230 235 240
 Ala Phe Gln Val Ile Gln Leu Ser Leu Pro Glu Asp Gln Lys Leu Ser

 245 250 255

Ile Thr Ala Ala Thr Val Gly Gln Ser Ala Val Leu Ser Cys Ala Ile
 260 265 270
 Gln Gly Thr Leu Arg Pro Pro Ile Ile Trp Lys Arg Asn Asn Ile Ile
 275 280 285
 Leu Asn Asn Leu Asp Leu Glu Asp Ile Asn Asp Phe Gly Asp Asp Gly
 290 295 300
 Ser Leu Tyr Ile Thr Lys Val Thr Thr Thr His Val Gly Asn Tyr Thr

 305 310 315 320
 Cys Tyr Ala Asp Gly Tyr Glu Gln Val Tyr Gln Thr His Ile Phe Gln
 325 330 335
 Val Asn Val Pro Pro Val Ile Arg Val Tyr Pro Glu Ser Gln Ala Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gly Val Thr Ala Ser Leu Arg Cys His Ala Glu Gly Ile Pro
 355 360 365
 Lys Pro Gln Leu Gly Trp Leu Lys Asn Gly Ile Asp Ile Thr Pro Lys

 370 375 380
 Leu Ser Lys Gln Leu Thr Leu Gln Ala Asn Gly Ser Glu Val His Ile
 385 390 395 400
 Ser Asn Val Arg Tyr Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Thr Cys Ile Ala Lys
 405 410 415
 Asn Glu Ala Gly Val Asp Glu Asp Ile Ser Ser Leu Phe Val Glu Asp
 420 425 430
 Ser Ala Arg Lys Thr Leu Ala Asn Ile Leu Trp Arg Glu Glu Gly Leu

 435 440 445
 Gly Ile Gly Asn Met Phe Tyr Val Phe Tyr Glu Asp Gly Ile Lys Val
 450 455 460
 Ile Gln Pro Ile Glu Cys Glu Phe Gln Arg His Ile Lys Pro Ser Glu
 465 470 475 480
 Lys Leu Leu Gly Phe Gln Asp Glu Val Cys Pro Lys Ala Glu Gly Asp
 485 490 495
 Glu Val Gln Arg Cys Val Trp Ala Ser Ala Val Asn Val Lys Asp Lys

500 505 510
 Phe Ile Tyr Val Ala Gln Pro Thr Leu Asp Arg Val Leu Ile Val Asp
 515 520 525
 Val Gln Ser Gln Lys Val Val Gln Ala Val Ser Thr Asp Pro Val Pro
 530 535 540
 Val Lys Leu His Tyr Asp Lys Ser His Asp Gln Val Trp Val Leu Ser
 545 550 555 560
 Trp Gly Thr Leu Glu Lys Thr Ser Pro Thr Leu Gln Val Ile Thr Leu

 565 570 575
 Ala Ser Gly Asn Val Pro His His Thr Ile His Thr Gln Pro Val Gly
 580 585 590
 Lys Gln Phe Asp Arg Val Asp Asp Phe Phe Ile Pro Thr Thr Thr Leu
 595 600 605
 Ile Ile Thr His Met Arg Phe Gly Phe Ile Leu His Lys Asp Glu Ala
 610 615 620
 Ala Leu Gln Lys Ile Asp Leu Glu Thr Met Ser Tyr Ile Lys Thr Ile

 625 630 635 640
 Asn Leu Lys Asp Tyr Lys Cys Val Pro Gln Ser Leu Ala Tyr Thr His
 645 650 655
 Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe Ile Gly Cys Lys Pro Asp Ser Thr Gly Ala
 660 665 670
 Val Ser Pro Gln Val Met Val Asp Gly Val Thr Asp Ser Val Ile Gly
 675 680 685
 Phe Asn Ser Asp Val Thr Gly Thr Pro Tyr Val Ser Pro Asp Gly His

 690 695 700
 Tyr Leu Val Ser Ile Asn Asp Val Lys Gly Leu Val Arg Val Gln Tyr
 705 710 715 720
 Ile Thr Ile Arg Gly Glu Ile Gln Glu Ala Phe Asp Ile Tyr Thr Asn
 725 730 735
 Leu His Ile Ser Asp Leu Ala Phe Gln Pro Ser Phe Thr Glu Ala His
 740 745 750

Gln Tyr Asn Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Thr Gln Thr Asp Val Leu Phe

755 760 765

Val Glu Leu Ser Ser Gly Lys Val Lys Met Ile Lys Ser Leu Lys Glu

770 775 780

Pro Leu Lys Ala Glu Glu Trp Pro Trp Asn Arg Lys Asn Arg Gln Ile

785 790 795 800

Gln Asp Ser Gly Leu Phe Gly Gln Tyr Leu Met Thr Pro Ser Lys Asp

805 810 815

Ser Leu Phe Ile Leu Asp Gly Arg Leu Asn Lys Leu Asn Cys Glu Ile

820 825 830

Thr Glu Val Glu Lys Gly Asn Thr Val Ile Trp Val Gly Asp Ala

835 840 845

<210> 10

<211> 470

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ser Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ala Arg Ala Gly Leu Gly Leu

1 5 10 15

Leu Leu Gly Thr Ala Ala Gly Leu Gly Phe Leu Cys Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Gln Arg Trp Lys Arg Thr Gln Arg His Gly Arg Ser Gln Ser Leu Pro

35 40 45

Asn Ser Leu Asp Tyr Thr Gln Thr Ser Asp Pro Gly Arg His Val Met

50 55 60

Leu Leu Arg Ala Val Pro Gly Gly Ala Gly Asp Ala Ser Val Leu Pro

65 70 75 80

Ser Leu Pro Arg Glu Gly Gln Glu Lys Val Leu Asp Arg Leu Asp Phe

85 90 95

Val Leu Thr Ser Leu Val Ala Leu Arg Arg Glu Val Glu Glu Leu Arg

100 105 110

Ser Ser Leu Arg Gly Leu Ala Gly Glu Ile Val Gly Glu Val Arg Cys
115 120 125

His Met Glu Glu Asn Gln Arg Val Ala Arg Arg Arg Arg Phe Pro Phe
130 135 140

Val Arg Glu Arg Ser Asp Ser Thr Gly Ser Ser Ser Val Tyr Phe Thr
145 150 155 160

Ala Ser Ser Gly Ala Thr Phe Thr Asp Ala Glu Ser Glu Gly Gly Tyr
165 170 175

Thr Thr Ala Asn Ala Glu Ser Asp Asn Glu Arg Asp Ser Asp Lys Glu
180 185 190

Ser Glu Asp Gly Glu Asp Glu Val Ser Cys Glu Thr Val Lys Met Gly
195 200 205

Arg Lys Asp Ser Leu Asp Leu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Gly Ala Ser
210 215 220

Ser Ala Leu Glu Ala Gly Gly Ser Ser Gly Leu Glu Asp Val Leu Pro
225 230 235 240

Leu Leu Gln Gln Ala Asp Glu Leu His Arg Gly Asp Glu Gln Gly Lys
245 250 255

Arg Glu Gly Phe Gln Leu Leu Leu Asn Asn Lys Leu Val Tyr Gly Ser
260 265 270

Arg Gln Asp Phe Leu Trp Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Ser Asp Met Cys
275 280 285

Glu Leu Thr Glu Glu Val Ser Glu Lys Lys Ser Tyr Ala Leu Asp Gly
290 295 300

Lys Glu Glu Ala Glu Ala Ala Leu Glu Lys Gly Asp Glu Ser Ala Asp
305 310 315 320

Cys His Leu Trp Tyr Ala Val Leu Cys Gly Gln Leu Ala Glu His Glu
325 330 335

Ser Ile Gln Arg Arg Ile Gln Ser Gly Phe Ser Phe Lys Glu His Val
340 345 350

Asp Lys Ala Ile Ala Leu Gln Pro Glu Asn Pro Met Ala His Phe Leu

355 360 365
 Leu Gly Arg Trp Cys Tyr Gln Val Ser His Leu Ser Trp Leu Glu Lys
 370 375 380
 Lys Thr Ala Thr Ala Leu Leu Glu Ser Pro Leu Ser Ala Thr Val Glu
 385 390 395 400
 Asp Ala Leu Gln Ser Phe Leu Lys Ala Glu Glu Leu Gln Pro Gly Phe
 405 410 415

 Ser Lys Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Lys Cys Tyr Arg Glu Leu Gly
 420 425 430
 Lys Asn Ser Glu Ala Arg Trp Trp Met Lys Leu Ala Leu Glu Leu Pro
 435 440 445
 Asp Val Thr Lys Glu Asp Leu Ala Ile Gln Lys Asp Leu Glu Glu Leu
 450 455 460
 Glu Val Ile Leu Arg Asp
 465 470
 <210> 11
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400
 > 11
 Met Glu Asn Lys Ala Met Tyr Leu His Thr Val Ser Asp Cys Asp Thr
 1 5 10 15
 Ser Ser Ile Cys Glu Asp Ser Phe Asp Gly Arg Ser Leu Ser Lys Leu
 20 25 30
 Asn Leu Cys Glu Asp Gly Pro Cys His Lys Arg Arg Ala Ser Ile Cys
 35 40 45
 Cys Thr Gln Leu Gly Ser Leu Ser Ala Leu Lys His Ala Val Leu Gly
 50 55 60

 Leu Tyr Leu Leu Val Phe Leu Ile Leu Val Gly Ile Phe Ile Leu Ala
 65 70 75 80
 Val Ser Arg Pro Arg Ser Ser Pro Asp Asp Leu Lys Ala Leu Thr Arg
 85 90 95

Asn Val Asn Arg Leu Asn Glu Ser Phe Arg Asp Leu Gln Leu Arg Leu
 100 105 110
 Leu Gln Ala Pro Leu Gln Ala Asp Leu Thr Glu Gln Val Trp Lys Val
 115 120 125

 Gln Asp Ala Leu Gln Asn Gln Ser Asp Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly
 130 135 140
 Ala Val Gln Arg Leu Glu Gly Ala Leu Trp Gly Leu Gln Ala Gln Ala
 145 150 155 160
 Val Gln Thr Glu Gln Ala Val Ala Leu Leu Arg Asp Arg Thr Gly Gln
 165 170 175
 Gln Ser Asp Thr Ala Gln Leu Glu Leu Tyr Gln Leu Gln Val Glu Ser
 180 185 190

 Asn Ser Ser Gln Leu Leu Leu Arg Arg His Ala Gly Leu Leu Asp Gly
 195 200 205
 Leu Ala Arg Arg Val Gly Ile Leu Gly Glu Glu Leu Ala Asp Val Gly
 210 215 220
 Gly Val Leu Arg Gly Leu Asn His Ser Leu Ser Tyr Asp Val Ala Leu
 225 230 235 240
 His Arg Thr Arg Leu Gln Asp Leu Arg Val Leu Val Ser Asn Ala Ser
 245 250 255

 Glu Asp Thr Arg Arg Leu Arg Leu Ala His Val Gly Met Glu Leu Gln
 260 265 270
 Leu Lys Gln Glu Leu Ala Met Leu Asn Ala Val Thr Glu Asp Leu Arg
 275 280 285
 Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Ile Ala Leu Arg Asn Ile Ser Leu Ala
 290 295 300
 Lys Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Asp Glu Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Gly Arg Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Leu Arg Gly Leu Pro Gly
 325 330 335
 Glu Arg Gly Thr Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Asp Gly Lys

340 345 350
 Leu Gly Ala Thr Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Phe Lys Gly Asp Arg
 355 360 365
 Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Ala Gly Asp Ala
 370 375 380

Ser Gly Val Glu Ala Pro Met Met Ile Arg Leu Val Asn Gly Ser Gly
 385 390 395 400
 Pro His Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr His Asp Arg Arg Trp Gly Thr
 405 410 415
 Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Lys Lys Asp Gly Asp Val Val Cys Arg
 420 425 430
 Met Leu Gly Phe Arg Gly Val Glu Glu Val Tyr Arg Thr Ala Arg Phe
 435 440 445

Gly Gln Gly Thr Gly Arg Ile Trp Met Asp Asp Val Ala Cys Lys Gly
 450 455 460
 Thr Glu Glu Thr Ile Phe Arg Cys Ser Phe Ser Lys Trp Gly Val Thr
 465 470 475 480
 Asn Cys Gly His Ala Glu Asp Ala Ser Val Thr Cys Asn Arg His
 485 490 495

<210> 12

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Thr Ala Glu Phe Leu Ser Leu Leu Cys Leu Gly Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15
 Tyr Glu Asp Glu Lys Lys Asn Glu Lys Pro Pro Lys Pro Ser Leu His
 20 25 30
 Ala Trp Pro Ser Ser Val Val Glu Ala Glu Ser Asn Val Thr Leu Lys
 35 40 45
 Cys Gln Ala His Ser Gln Asn Val Thr Phe Val Leu Arg Lys Val Asn
 50 55 60

Asp Ser Gly Tyr Lys Gln Glu Gln Ser Ser Ala Glu Asn Glu Ala Glu

65 70 75 80

Phe Pro Phe Thr Asp Leu Lys Pro Lys Asp Ala Gly Arg Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Tyr Lys Thr Thr Ala Ser His Glu Trp Ser Glu Ser Ser Glu His

100 105 110

Leu Gln Leu Val Val Thr Asp Lys His Asp Glu Leu Glu Ala Pro Ser

115 120 125

Met Lys Thr Asp Thr Arg Thr Ile Phe Val Ala Ile Phe Ser Cys Ile

130 135 140

Ser Ile Leu Leu Leu Phe Leu Ser Val Phe Ile Ile Tyr Arg Cys Ser

145 150 155 160

Gln His Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Thr Lys Arg Thr Ser His Ser

165 170 175

Lys Leu Pro Glu Gln Glu Ala Ala Glu Ala Asp Leu Ser Asn Met Glu

180 185 190

Arg Val Ser Leu Ser Thr Ala Asp Pro Gln Gly Val Thr Tyr Ala Glu

195 200 205

Leu Ser Thr Ser Ala Leu Ser Glu Ala Ala Ser Asp Thr Thr Gln Glu

210 215 220

Pro Pro Gly Ser His Glu Tyr Ala Ala Leu Lys Val

225 230 235

<210> 13

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Ala Ala Ala Glu Glu Glu Asp Gly Gly Pro Glu Gly Pro Asn Arg

1 5 10 15

Glu Arg Gly Gly Ala Gly Ala Thr Phe Glu Cys Asn Ile Cys Leu Glu

20 25 30

Thr Ala Arg Glu Ala Val Val Ser Val Cys Gly His Leu Tyr Cys Trp
35 40 45
Pro Cys Leu His Gln Trp Leu Glu Thr Arg Pro Glu Arg Gln Glu Cys
50 55 60
Pro Val Cys Lys Ala Gly Ile Ser Arg Glu Lys Val Val Pro Leu Tyr
65 70 75 80
Gly Arg Gly Ser Gln Lys Pro Gln Asp Pro Arg Leu Lys Thr Pro Pro
85 90 95
Arg Pro Gln Gly Gln Arg Pro Ala Pro Glu Ser Arg Gly Gly Phe Gln
100 105 110
Pro Phe Gly Asp Thr Gly Gly Phe His Phe Ser Phe Gly Val Gly Ala
115 120 125
Phe Pro Phe Gly Phe Phe Thr Thr Val Phe Asn Ala His Glu Pro Phe
130 135 140
Arg Arg Gly Thr Gly Val Asp Leu Gly Gln Gly His Pro Ala Ser Ser
145 150 155 160
Trp Gln Asp Ser Leu Phe Leu Phe Leu Ala Ile Phe Phe Phe Phe Trp
165 170 175
Leu Leu Ser Ile
180
<210> 14
<211> 157
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14
Met Leu Pro Glu Gln Gly Pro Gln Pro Ser Thr Met Pro Leu Trp Cys
1 5 10 15
Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Leu Pro Arg Gln Ala Ala Thr Met Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ala Ser Pro Asn Glu Ala Val His Ala Ser Thr Ser Gly
35 40 45
Ser Gly Ala Leu Thr Asp Gln Thr Phe Thr Asp Leu Ser Ala Ala Glu

50 55 60
Ala Ser Ser Glu Glu Val Pro Asp Phe Met Glu Val Pro His Ser Val
65 70 75 80
His His Lys Ile Asn Cys Phe Phe Tyr Leu Glu Lys Gln Leu Cys Gln
85 90 95

Leu Pro Ser Pro Leu Cys Leu Ser Ser Leu Leu Thr Leu Lys Leu Lys
100 105 110
Thr Thr Val Pro Ala Pro Gly Arg Trp Trp Ser Phe Gln Pro His Lys
115 120 125
Ala Phe Pro Leu Leu Val Gly Thr Pro Gly Ser Trp Gln Ser Thr Ile
130 135 140

Asp Pro Ala Trp Ala Ala Pro Ser Gln Pro Ser Pro Gly
145 150 155

<210>

15

<211> 716

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Met Ser Ile Arg Gln Arg Arg Glu Ile Arg Ala Thr Glu Val Ser
1 5 10 15
Glu Asp Phe Pro Ala Gln Glu Glu Asn Val Lys Leu Glu Asn Lys Leu
20 25 30
Pro Ser Gly Cys Thr Ser Arg Arg Leu Trp Lys Ile Leu Ser Leu Thr
35 40 45
Ile Gly Gly Thr Ile Ala Leu Cys Ile Gly Leu Leu Thr Ser Val Tyr

50 55 60
Leu Ala Thr Leu His Glu Asn Asp Leu Trp Phe Ser Asn Ile Lys Glu
65 70 75 80
Val Glu Arg Glu Ile Ser Phe Arg Thr Glu Cys Gly Leu Tyr Tyr Ser
85 90 95
Tyr Tyr Lys Gln Met Leu Gln Ala Pro Thr Leu Val Gln Gly Phe His
100 105 110

Gly Leu Ile Tyr Asp Asn Lys Thr Glu Ser Met Lys Thr Ile Asn Leu

115 120 125

Leu Gln Arg Met Asn Ile Tyr Gln Glu Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr

130 135 140

Arg Val Leu Pro Ile Gln Lys Tyr Leu Glu Pro Val Tyr Phe Tyr Ile

145 150 155 160

Tyr Thr Leu Phe Gly Leu Gln Ala Ile Tyr Val Thr Ala Leu Tyr Ile

165 170 175

Thr Ser Trp Leu Leu Ser Gly Thr Trp Leu Ser Gly Leu Leu Ala Ala

180 185 190

Phe Trp Tyr Val Thr Asn Arg Ile Asp Thr Thr Arg Val Glu Phe Thr

195 200 205

Ile Pro Leu Arg Glu Asn Trp Ala Leu Pro Phe Phe Ala Ile Gln Ile

210 215 220

Ala Ala Ile Thr Tyr Phe Leu Arg Pro Asn Leu Gln Pro Leu Ser Glu

225 230 235 240

Arg Leu Thr Leu Leu Ala Ile Phe Ile Ser Thr Phe Leu Phe Ser Leu

245 250 255

Thr Trp Gln Phe Asn Gln Phe Met Met Leu Met Gln Ala Leu Val Leu

260 265 270

Phe Thr Leu Asp Ser Leu Asp Met Leu Pro Ala Val Lys Ala Thr Trp

275 280 285

Leu Tyr Gly Ile Gln Ile Thr Ser Leu Leu Leu Val Cys Ile Leu Gln

290 295 300

Phe Phe Asn Ser Met Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ser Phe Asn Leu

305 310 315 320

Ser Val Phe Ile Ala Arg Lys Leu Gln Lys Asn Leu Lys Thr Gly Ser

325 330 335

Phe Leu Asn Arg Leu Gly Lys Leu Leu Leu His Leu Phe Met Val Leu

340 345 350

Cys Leu Thr Leu Phe Leu Asn Asn Ile Ile Lys Lys Ile Leu Asn Leu

355 360 365
Lys Ser Asp Glu His Ile Phe Lys Phe Leu Lys Ala Lys Phe Gly Leu

370 375 380
Gly Ala Thr Arg Asp Phe Asp Ala Asn Leu Tyr Leu Cys Glu Glu Ala
385 390 395 400
Phe Gly Leu Leu Pro Phe Asn Thr Phe Gly Arg Leu Ser Asp Thr Leu
405 410 415
Leu Phe Tyr Ala Tyr Ile Phe Val Leu Ser Ile Thr Val Ile Val Ala
420 425 430
Phe Val Val Ala Phe His Asn Leu Ser Asp Ser Thr Asn Gln Gln Ser

435 440 445
Val Gly Lys Met Glu Lys Gly Thr Val Asp Leu Lys Pro Glu Thr Ala
450 455 460
Tyr Asn Leu Ile His Thr Ile Leu Phe Gly Phe Leu Ala Leu Ser Thr
465 470 475 480
Met Arg Met Lys Tyr Leu Trp Thr Ser His Met Cys Val Phe Ala Ser
485 490 495
Phe Gly Leu Cys Ser Pro Glu Ile Trp Glu Leu Leu Leu Lys Ser Val

500 505 510
His Leu Tyr Asn Pro Lys Arg Ile Cys Ile Met Arg Tyr Ser Val Pro
515 520 525
Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Leu Cys Tyr Lys Phe Trp Pro Gly Met Met
530 535 540
Asp Glu Leu Ser Glu Leu Arg Glu Phe Tyr Asp Pro Asp Thr Val Glu
545 550 555 560
Leu Met Asn Trp Ile Asn Ser Asn Thr Pro Arg Lys Ala Val Phe Ala

565 570 575
Gly Ser Met Gln Leu Leu Ala Gly Val Lys Leu Cys Thr Gly Arg Thr
580 585 590
Leu Thr Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ser Ser Leu Arg Glu Arg Thr
595 600 605

Arg Ala Val Tyr Gln Ile Tyr Ala Lys Arg Ala Pro Glu Glu Val His
610 615 620
Ala Leu Leu Arg Ser Phe Gly Thr Asp Tyr Val Ile Leu Glu Asp Ser
625 630 635 640
Ile Cys Tyr Glu Arg Arg His Arg Arg Gly Cys Arg Leu Arg Asp Leu
645 650 655
Leu Asp Ile Ala Asn Gly His Met Met Asp Gly Pro Gly Glu Asn Asp
660 665 670
Pro Asp Leu Lys Pro Ala Asp His Pro Arg Phe Cys Glu Glu Ile Lys
675 680 685
Arg Asn Leu Pro Pro Tyr Val Ala Tyr Phe Thr Arg Val Phe Gln Asn
690 695 700
Lys Thr Phe His Val Tyr Lys Leu Ser Arg Asn Lys
705 710 715
<210> 16
<211> 831
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16
Met Lys Val His Met His Thr Lys Phe Cys Leu Ile Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15
Phe Ile Phe His His Cys Asn His Cys His Glu Glu His Asp His Gly
20 25 30
Pro Glu Ala Leu His Arg Gln His Arg Gly Met Thr Glu Leu Glu Pro
35 40 45
Ser Lys Phe Ser Lys Gln Ala Ala Glu Asn Glu Lys Lys Tyr Tyr Ile
50 55 60
Glu Lys Leu Phe Glu Arg Tyr Gly Glu Asn Gly Arg Leu Ser Phe Phe
65 70 75 80
Gly Leu Glu Lys Leu Leu Thr Asn Leu Gly Leu Gly Glu Arg Lys Val
85 90 95

Val Glu Ile Asn His Glu Asp Leu Gly His Asp His Val Ser His Leu

100 105 110

Asp Ile Leu Ala Val Gln Glu Gly Lys His Phe His Ser His Asn His

115 120 125

Gln His Ser His Asn His Leu Asn Ser Glu Asn Gln Thr Val Thr Ser

130 135 140

Val Ser Thr Lys Arg Asn His Lys Cys Asp Pro Glu Lys Glu Thr Val

145 150 155 160

Glu Val Ser Val Lys Ser Asp Asp Lys His Met His Asp His Asn His

165 170 175

Arg Leu Arg His His His Arg Leu His His His Leu Asp His Asn Asn

180 185 190

Thr His His Phe His Asn Asp Ser Ile Thr Pro Ser Glu Arg Gly Glu

195 200 205

Pro Ser Asn Glu Pro Ser Thr Glu Thr Asn Lys Thr Gln Glu Gln Ser

210 215 220

Asp Val Lys Leu Pro Lys Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Arg Lys Ser

225 230 235 240

Asn Glu Asn Ser Glu Val Ile Thr Pro Gly Phe Pro Pro Asn His Asp

245 250 255

Gln Gly Glu Gln Tyr Glu His Asn Arg Val His Lys Pro Asp Arg Val

260 265 270

His Asn Pro Gly His Ser His Val His Leu Pro Glu Arg Asn Gly His

275 280 285

Asp Pro Gly Arg Gly His Gln Asp Leu Asp Pro Asp Asn Glu Gly Glu

290 295 300

Leu Arg His Thr Arg Lys Arg Glu Ala Pro His Val Lys Asn Asn Ala

305 310 315 320

Ile Ile Ser Leu Arg Lys Asp Leu Asn Glu Asp Asp His His His Glu

325 330 335

Cys Leu Asn Val Thr Gln Leu Leu Lys Tyr Tyr Gly His Gly Ala Asn

340 345 350
Ser Pro Ile Ser Thr Asp Leu Phe Thr Tyr Leu Cys Pro Ala Leu Leu

355 360 365
Tyr Gln Ile Asp Ser Arg Leu Cys Ile Glu His Phe Asp Lys Leu Leu

370 375 380
Val Glu Asp Ile Asn Lys Asp Lys Asn Leu Val Pro Glu Asp Glu Ala

385 390 395 400
Asn Ile Gly Ala Ser Ala Trp Ile Cys Gly Ile Ile Ser Ile Thr Val

405 410 415
Ile Ser Leu Leu Ser Leu Leu Gly Val Ile Leu Val Pro Ile Ile Asn

420 425 430
Gln Gly Cys Phe Lys Phe Leu Leu Thr Phe Leu Val Ala Leu Ala Val

435 440 445
Gly Thr Met Ser Gly Asp Ala Leu Leu His Leu Leu Pro His Ser Gln

450 455 460
Gly Gly His Asp His Ser His Gln His Ala His Gly His Gly His Ser

465 470 475 480
His Gly His Glu Ser Asn Lys Phe Leu Glu Glu Tyr Asp Ala Val Leu

485 490 495
Lys Gly Leu Val Ala Leu Gly Gly Ile Tyr Leu Leu Phe Ile Ile Glu

500 505 510
His Cys Ile Arg Met Phe Lys His Tyr Lys Gln Gln Arg Gly Lys Gln

515 520 525
Lys Trp Phe Met Lys Gln Asn Thr Glu Glu Ser Thr Ile Gly Arg Lys

530 535 540
Leu Ser Asp His Lys Leu Asn Asn Thr Pro Asp Ser Asp Trp Leu Gln

545 550 555 560
Leu Lys Pro Leu Ala Gly Thr Asp Asp Ser Val Val Ser Glu Asp Arg

565 570 575
Leu Asn Glu Thr Glu Leu Thr Asp Leu Glu Gly Gln Gln Glu Ser Pro

580 585 590

Pro Lys Asn Tyr Leu Cys Ile Glu Glu Glu Lys Ile Ile Asp His Ser

595 600 605

His Ser Asp Gly Leu His Thr Ile His Glu His Asp Leu His Ala Ala

610 615 620

Ala His Asn His His Gly Glu Asn Lys Thr Val Leu Arg Lys His Asn

625 630 635 640

His Gln Trp His His Lys His Ser His His Ser His Gly Pro Cys His

645 650 655

Ser Gly Ser Asp Leu Lys Glu Thr Gly Ile Ala Asn Ile Ala Trp Met

660 665 670

Val Ile Met Gly Asp Gly Ile His Asn Phe Ser Asp Gly Leu Ala Ile

675 680 685

Gly Ala Ala Phe Ser Ala Gly Leu Thr Gly Gly Ile Ser Thr Ser Ile

690 695 700

Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His Glu Leu Gly Asp Phe Ala Val

705 710 715 720

Leu Leu Lys Ala Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Ile Val Tyr Asn Leu

725 730 735

Leu Ser Ala Met Met Ala Tyr Ile Gly Met Leu Ile Gly Thr Ala Val

740 745 750

Gly Gln Tyr Ala Asn Asn Ile Thr Leu Trp Ile Phe Ala Val Thr Ala

755 760 765

Gly Met Phe Leu Tyr Val Ala Leu Val Asp Met Leu Pro Glu Met Leu

770 775 780

His Gly Asp Gly Asp Asn Glu Glu His Gly Phe Cys Pro Val Gly Gln

785 790 795 800

Phe Ile Leu Gln Asn Leu Gly Leu Leu Phe Gly Phe Ala Ile Met Leu

805 810 815

Val Ile Ala Leu Tyr Glu Asp Lys Ile Val Phe Asp Ile Gln Phe

820 825 830

<210> 17

<211> 600

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Ala Ala Leu Ala Pro Val Gly Ser Pro Ala Ser Arg Gly Pro Arg

1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Pro Met Leu Gly Leu Leu Gln Leu

20 25 30

Leu Ala Glu Pro Gly Leu Gly Arg Val His His Leu Ala Leu Lys Asp

35 40 45

Asp Val Arg His Lys Val His Leu Asn Thr Phe Gly Phe Phe Lys Asp

50 55 60

Gly Tyr Met Val Val Asn Val Ser Ser Leu Ser Leu Asn Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Lys Asp Val Thr Ile Gly Phe Ser Leu Asp Arg Thr Lys Asn Asp

85 90 95

Gly Phe Ser Ser Tyr Leu Asp Glu Asp Val Asn Tyr Cys Ile Leu Lys

100 105 110

Lys Gln Ser Val Ser Val Thr Leu Leu Ile Leu Asp Ile Ser Arg Ser

115 120 125

Glu Val Arg Val Lys Ser Pro Pro Glu Ala Gly Thr Gln Leu Pro Lys

130 135 140

Ile Ile Phe Ser Arg Asp Glu Lys Val Leu Gly Gln Ser Gln Glu Pro

145 150 155 160

Asn Val Asn Pro Ala Ser Ala Gly Asn Gln Thr Gln Lys Thr Gln Asp

165 170 175

Gly Gly Lys Ser Lys Arg Ser Thr Val Asp Ser Lys Ala Met Gly Glu

180 185 190

Lys Ser Phe Ser Val His Asn Asn Gly Gly Ala Val Ser Phe Gln Phe

195 200 205

Phe Phe Asn Ile Ser Thr Asp Asp Gln Glu Gly Leu Tyr Ser Leu Tyr

210	215	220	
Phe His Lys Cys Leu Gly Lys Glu Leu Pro Ser Asp Lys Phe Thr Phe			
225	230	235	240
Ser Leu Asp Ile Glu Ile Thr Glu Lys Asn Pro Asp Ser Tyr Leu Ser			
	245	250	255
Ala Gly Glu Ile Pro Leu Pro Lys Leu Tyr Ile Ser Met Ala Phe Phe			
	260	265	270
Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ile Trp Ile His Ile Leu Arg Lys Arg Arg			
275	280	285	
Asn Asp Val Phe Lys Ile His Trp Leu Met Ala Ala Leu Pro Phe Thr			
290	295	300	
Lys Ser Leu Ser Leu Val Phe His Ala Ile Asp Tyr His Tyr Ile Ser			
305	310	315	320
Ser Gln Gly Phe Pro Ile Glu Gly Trp Ala Val Val Tyr Tyr Ile Thr			
	325	330	335
His Leu Leu Lys Gly Ala Leu Leu Phe Ile Thr Ile Ala Leu Ile Gly			
340	345	350	
Thr Gly Trp Ala Phe Ile Lys His Ile Leu Ser Asp Lys Asp Lys Lys			
355	360	365	
Ile Phe Met Ile Val Ile Pro Leu Gln Val Leu Ala Asn Val Ala Tyr			
370	375	380	
Ile Ile Ile Glu Ser Thr Glu Glu Gly Thr Thr Glu Tyr Gly Leu Trp			
385	390	395	400
Lys Asp Ser Leu Phe Leu Val Asp Leu Leu Cys Cys Gly Ala Ile Leu			
	405	410	415
Phe Pro Val Val Trp Ser Ile Arg His Leu Gln Glu Ala Ser Ala Thr			
420	425	430	
Asp Gly Lys Gly Asp Ser Met Gly Pro Leu Gln Gln Arg Ala Asn Leu			
435	440	445	
Arg Ala Gly Ser Arg Ile Glu Ser His His Phe Ala Gln Ala Asp Leu			
450	455	460	

Glu Leu Leu Ala Ser Ser Cys Pro Pro Ala Ser Val Ser Gln Arg Ala
465 470 475 480

Gly Ile Thr Ala Ala Ile Asn Leu Ala Lys Leu Lys Leu Phe Arg His
485 490 495

Tyr Tyr Val Leu Ile Val Cys Tyr Ile Tyr Phe Thr Arg Ile Ile Ala
500 505 510

Phe Leu Leu Lys Leu Ala Val Pro Phe Gln Trp Lys Trp Leu Tyr Gln
515 520 525

Leu Leu Asp Glu Thr Ala Thr Leu Val Phe Phe Val Leu Thr Gly Tyr
530 535 540

Lys Phe Arg Pro Ala Ser Asp Asn Pro Tyr Leu Gln Leu Ser Gln Glu
545 550 555 560

Glu Glu Asp Leu Glu Met Glu Ser Val Val Thr Thr Ser Gly Val Met
565 570 575

Glu Ser Met Lys Lys Val Lys Lys Val Thr Asn Gly Ser Val Glu Pro
580 585 590

Gln Gly Glu Trp Glu Gly Ala Val
595 600

<210> 18

<211> 1284

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ser Ser Gly Asp Pro Ala His Leu Gly Leu Cys Leu Trp Leu Trp
1 5 10 15

Leu Gly Ala Thr Leu Gly Arg Glu Gln Val Gln Ala Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Arg Leu Ala Val Leu Pro Glu Asp Arg Leu Gln Met Lys Trp Arg Glu
35 40 45

Ser Glu Gly Ser Gly Leu Gly Tyr Leu Val Gln Val Lys Pro Met Ala
50 55 60

305					310				315				320			
Ala	Glu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ala	Ser	Pro	Pro	Arg	Asp	Ile	Thr	Val	His	
				325				330				335				
Ser	Val	Leu	Asp	Phe	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Leu	Ala	Gly	Leu	Leu	Ser	
				340				345				350				
Arg	Leu	Ile	Cys	Gln	Arg	Leu	Gln	Gly	Gly	Ser	Pro	Arg	Gln	Gly	Pro	
				355				360				365				
Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Leu	Asp	Thr	Leu	Pro	Ala	Pro	Thr	Ser	Leu	Val	
				370				375				380				
Leu	Ser	Gln	Val	Thr	Ser	Ser	Ser	Ile	Arg	Leu	Ser	Trp	Thr	Pro	Ala	
385				390				395				400				
Pro	Arg	His	Pro	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ile	Val	Trp	Arg	Ala	Ser	Arg	Gly	
				405				410				415				
Gly	Thr	Pro	Arg	Glu	Val	Val	Val	Glu	Gly	Pro	Ala	Ala	Ser	Thr	Glu	
				420				425				430				
Leu	His	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Thr	Glu	Tyr	Leu	Val	Ser	Val	Phe	Pro	
				435				440				445				
Ile	Tyr	Glu	Gly	Gly	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Arg	Gly	Leu	Val	Thr	Thr	
450				455				460								
Ala	Pro	Leu	Pro	Pro	Pro	Arg	Ala	Leu	Thr	Leu	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	
465				470				475				480				
Arg	Thr	Val	His	Leu	Thr	Trp	Gln	Pro	Ser	Ala	Gly	Ala	Thr	His	Tyr	
				485				490				495				
Leu	Val	Arg	Cys	Ser	Pro	Ala	Ser	Pro	Lys	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu	Arg	
				500				505				510				
Glu	Val	Gln	Val	Gly	Arg	Pro	Glu	Val	Leu	Leu	Asp	Gly	Leu	Glu	Pro	
515				520				525								
Gly	Arg	Asp	Tyr	Glu	Val	Ser	Val	Gln	Ser	Leu	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	
530				535				540								
Ser	Glu	Ala	Arg	Gly	Ile	Arg	Ala	Arg	Thr	Pro	Thr	Leu	Ala	Pro	Pro	
545				550				555				560				

Arg His Leu Gly Phe Ser Asp Val Ser His Asp Ala Ala Arg Val Phe
565 570 575

Trp Glu Gly Ala Pro Arg Pro Val Arg Leu Val Arg Val Thr Tyr Val
580 585 590

Ser Ser Glu Gly Gly His Ser Gly Gln Thr Glu Ala Pro Gly Asn Ala
595 600 605

Thr Ser Ala Thr Leu Gly Pro Leu Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Thr Val
610 615 620

Arg Val Thr Cys Leu Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Ser Thr Leu Thr Gly
625 630 635 640

Arg Val Thr Thr Lys Lys Ala Pro Ser Pro Ser Gln Leu Ser Met Thr
645 650 655

Glu Leu Pro Gly Asp Ala Val Gln Leu Ala Trp Val Ala Ala Ala Pro
660 665 670

Ser Gly Val Leu Val Tyr Gln Ile Thr Trp Thr Pro Leu Gly Glu Gly
675 680 685

Lys Ala His Glu Ile Ser Val Pro Gly Asn Leu Gly Thr Ala Val Leu
690 695 700

Pro Gly Leu Gly Arg His Thr Glu Tyr Asp Val Thr Ile Leu Ala Tyr
705 710 715 720

Tyr Arg Asp Gly Ala Arg Ser Asp Pro Val Ser Leu Arg Tyr Thr Pro
725 730 735

Ser Thr Val Ser Arg Ser Pro Pro Ser Asn Leu Ala Leu Ala Ser Glu
740 745 750

Thr Pro Asp Ser Leu Gln Val Ser Trp Thr Pro Pro Leu Gly Arg Val
755 760 765

Leu His Tyr Trp Leu Thr Tyr Ala Pro Ala Ser Gly Leu Gly Pro Glu
770 775 780

Lys Ser Val Ser Val Pro Gly Ala Arg Ser His Val Thr Leu Pro Asp
785 790 795 800

Leu Gln Ala Ala Thr Lys Tyr Arg Val Leu Val Ser Ala Ile Tyr Ala

805	810	815	
Ala Gly Arg Ser Glu Ala Val Ser Ala Thr Gly Gln Thr Ala Cys Pro			
820	825	830	
Ala Leu Arg Pro Asp Gly Ser Leu Pro Gly Phe Asp Leu Met Val Ala			
835	840	845	
Phe Ser Leu Val Glu Lys Ala Tyr Ala Ser Ile Arg Gly Val Ala Met			
850	855	860	
Glu Pro Ser Ala Phe Gly Gly Thr Pro Thr Phe Thr Leu Phe Lys Asp			
865	870	875	880
Ala Gln Leu Thr Arg Arg Val Ser Asp Val Tyr Pro Ala Pro Leu Pro			
885	890	895	
Pro Glu His Thr Ile Val Phe Leu Val Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro			
900	905	910	
Arg Glu Ala Phe Ala Leu Trp Gln Met Thr Ala Glu Asp Phe Gln Pro			
915	920	925	
Leu Leu Gly Val Leu Leu Asp Ala Gly Lys Lys Ser Leu Thr Tyr Phe			
930	935	940	
His Arg Asp Pro Arg Ala Ala Leu Gln Glu Ala Thr Phe Asp Pro Gln			
945	950	955	960
Glu Val Arg Lys Ile Phe Phe Gly Ser Phe His Lys Val His Val Ala			
965	970	975	
Val Gly Arg Ser Lys Val Arg Leu Tyr Val Asp Cys Arg Lys Val Ala			
980	985	990	
Glu Arg Pro Leu Gly Glu Met Gly Ser Pro Pro Ala Ala Gly Phe Val			
995	1000	1005	
Thr Leu Gly Arg Leu Ala Lys Ala Arg Gly Pro Arg Ser Ser Ser			
1010	1015	1020	
Ala Ala Phe Gln Leu Gln Met Leu Gln Ile Val Cys Ser Asp Thr			
1025	1030	1035	
Trp Ala Asp Glu Asp Arg Cys Cys Glu Leu Pro Ala Ser Arg Asp			
1040	1045	1050	

Gly Glu Thr Cys Pro Ala Phe Val Ser Ala Cys Ser Cys Ser Ser		
1055	1060	1065
Glu Thr Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Leu Pro		
1070	1075	1080
Gly Arg Asn Gly Thr Pro Gly Glu Gln Gly Phe Pro Gly Pro Arg		
1085	1090	1095
Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Asp His Gly Leu Pro		
1100	1105	1110
Gly Leu Gln Gly His Pro Gly His Gln Gly Ile Pro Gly Arg Val		
1115	1120	1125
Gly Leu Gln Gly Pro Lys Gly Met Arg Gly Leu Glu Gly Thr Ala		
1130	1135	1140
Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Phe Gln Gly Met Ala		
1145	1150	1155
Gly Ala Arg Gly Thr Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Thr Val		
1160	1165	1170
Gly Pro Thr Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Glu Lys		
1175	1180	1185
Gly Glu Pro Gln Ser Leu Ala Thr Leu Tyr Gln Leu Val Ser Gln		
1190	1195	1200
Ala Ser His Val Ser Lys Phe Asp Ser Phe His Glu Asn Thr Arg		
1205	1210	1215
Pro Pro Met Pro Ile Leu Glu Gln Lys Leu Glu Pro Gly Thr Glu		
1220	1225	1230
Pro Leu Gly Ser Pro Gly Thr Arg Ser Lys Ala Leu Val Pro Gly		
1235	1240	1245
Glu Trp Gly Arg Gly Gly Arg His Leu Glu Gly Arg Gly Glu Pro		
1250	1255	1260
Gly Ala Val Gly Gln Met Gly Ser Pro Gly Gln Gln Gly Ala Ser		
1265	1270	1275
Thr Gln Gly Leu Trp Glu		

1280

<210> 19

<211> 626

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Ala Ala Arg Pro Ala Ala Thr Leu Ala Trp Ser Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ser Ala Leu Leu Arg Glu Gly Cys Arg Ala Arg Phe Val Ala Glu

20 25 30

Arg Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Glu Pro Val Val Phe Pro Glu Ser

35 40 45

Pro Leu Gln Ser Pro Thr Val Leu Val Ala Val Leu Ala Arg Asn Ala

50 55 60

Ala His Thr Leu Pro His Phe Leu Gly Cys Leu Glu Arg Leu Asp Tyr

65 70 75 80

Pro Lys Ser Arg Met Ala Ile Trp Ala Ala Thr Asp His Asn Val Asp

85 90 95

Asn Thr Thr Glu Ile Phe Arg Glu Trp Leu Lys Asn Val Gln Arg Leu

100 105 110

Tyr His Tyr Val Glu Trp Arg Pro Met Asp Glu Pro Glu Ser Tyr Pro

115 120 125

Asp Glu Ile Gly Pro Lys His Trp Pro Thr Ser Arg Phe Ala His Val

130 135 140

Met Lys Leu Arg Gln Ala Ala Leu Arg Thr Ala Arg Glu Lys Trp Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Ile Leu Phe Ile Asp Val Asp Asn Phe Leu Thr Asn Pro Gln

165 170 175

Thr Leu Asn Leu Leu Ile Ala Glu Asn Lys Thr Ile Val Ala Pro Met

180 185 190

Leu Glu Ser Arg Gly Leu Tyr Ser Asn Phe Trp Cys Gly Ile Thr Pro

195 200 205

Lys Gly Phe Tyr Lys Arg Thr Pro Asp Tyr Val Gln Ile Arg Glu Trp
 210 215 220

Lys Arg Thr Gly Cys Phe Pro Val Pro Met Val His Ser Thr Phe Leu
 225 230 235 240

Ile Asp Leu Arg Lys Glu Ala Ser Asp Lys Leu Thr Phe Tyr Pro Pro
 245 250 255

His Gln Asp Tyr Thr Trp Thr Phe Asp Asp Ile Ile Val Phe Ala Phe
 260 265 270

Ser Ser Arg Gln Ala Gly Ile Gln Met Tyr Leu Cys Asn Arg Glu His
 275 280 285

Tyr Gly Tyr Leu Pro Ile Pro Leu Lys Pro His Gln Thr Leu Gln Glu
 290 295 300

Asp Ile Glu Asn Leu Ile His Val Gln Ile Glu Ala Met Ile Asp Arg
 305 310 315 320

Pro Pro Met Glu Pro Ser Gln Tyr Val Ser Val Val Pro Lys Tyr Pro
 325 330 335

Asp Lys Met Gly Phe Asp Glu Ile Phe Met Ile Asn Leu Lys Arg Arg
 340 345 350

Lys Asp Arg Arg Asp Arg Met Leu Arg Thr Leu Tyr Glu Gln Glu Ile
 355 360 365

Glu Val Lys Ile Val Glu Ala Val Asp Gly Lys Ala Leu Asn Thr Ser
 370 375 380

Gln Leu Lys Ala Leu Asn Ile Glu Met Leu Pro Gly Tyr Arg Asp Pro
 385 390 395 400

Tyr Ser Ser Arg Pro Leu Thr Arg Gly Glu Ile Gly Cys Phe Leu Ser
 405 410 415

His Tyr Ser Val Trp Lys Glu Val Ile Asp Arg Glu Leu Glu Lys Thr
 420 425 430

Leu Val Ile Glu Asp Asp Val Arg Phe Glu His Gln Phe Lys Lys Lys
 435 440 445

Leu Met Lys Leu Met Asp Asn Ile Asp Gln Ala Gln Leu Asp Trp Glu

450 455 460
 Leu Ile Tyr Ile Gly Arg Lys Arg Met Gln Val Lys Glu Pro Glu Lys
 465 470 475 480

 Ala Val Pro Asn Val Ala Asn Leu Val Glu Ala Asp Tyr Ser Tyr Trp
 485 490 495
 Thr Leu Gly Tyr Val Ile Ser Leu Glu Gly Ala Gln Lys Leu Val Gly
 500 505 510
 Ala Asn Pro Phe Gly Lys Met Leu Pro Val Asp Glu Phe Leu Pro Val
 515 520 525
 Met Tyr Asn Lys His Pro Val Ala Glu Tyr Lys Glu Tyr Tyr Glu Ser
 530 535 540

 Arg Asp Leu Lys Ala Phe Ser Ala Glu Pro Leu Leu Ile Tyr Pro Thr
 545 550 555 560
 His Tyr Thr Gly Gln Pro Gly Tyr Leu Ser Asp Thr Glu Thr Ser Thr
 565 570 575
 Ile Trp Asp Asn Glu Thr Val Ala Thr Asp Trp Asp Arg Thr His Ala
 580 585 590
 Trp Lys Ser Arg Lys Gln Ser Arg Ile Tyr Ser Asn Ala Lys Asn Thr
 595 600 605

 Glu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Ser Leu Asp Thr Val Pro Ser Arg Asp
 610 615 620
 Glu Leu
 625
 <210> 20
 <211> 610
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 Met Ala Gln Glu Ile Asp Leu Ser Ala Leu Lys Glu Leu Glu Arg Glu
 1 5 10 15
 Ala Ile Leu Gln Val Leu Tyr Arg Asp Gln Ala Val Gln Asn Thr Glu
 20 25 30

Glu Glu Arg Thr Arg Lys Leu Lys Thr His Leu Gln His Leu Arg Trp

35 40 45

Lys Gly Ala Lys Asn Thr Asp Trp Glu His Lys Glu Lys Cys Cys Ala

50 55 60

Arg Cys Gln Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu His Arg Gly Ala Val Cys

65 70 75 80

Arg Gly Cys Ser His Arg Val Cys Ala Gln Cys Arg Val Phe Leu Arg

85 90 95

Gly Thr His Ala Trp Lys Cys Thr Val Cys Phe Glu Asp Arg Asn Val

100 105 110

Lys Ile Lys Thr Gly Glu Trp Phe Tyr Glu Glu Arg Ala Lys Lys Phe

115 120 125

Pro Thr Gly Gly Lys His Glu Thr Val Gly Gly Gln Leu Leu Gln Ser

130 135 140

Tyr Gln Lys Leu Ser Lys Ile Ser Val Val Pro Pro Thr Pro Pro Pro

145 150 155 160

Val Ser Glu Ser Gln Cys Ser Arg Ser Pro Gly Arg Leu Gln Glu Phe

165 170 175

Gly Gln Phe Arg Gly Phe Asn Lys Ser Val Glu Asn Leu Phe Leu Ser

180 185 190

Leu Ala Thr His Val Lys Lys Leu Ser Lys Ser Gln Asn Asp Met Thr

195 200 205

Ser Glu Lys His Leu Leu Ala Thr Gly Pro Arg Gln Cys Val Gly Gln

210 215 220

Thr Glu Arg Arg Ser Gln Ser Asp Thr Ala Val Asn Val Thr Thr Arg

225 230 235 240

Lys Val Ser Ala Pro Asp Ile Leu Lys Pro Leu Asn Gln Glu Asp Pro

245 250 255

Lys Cys Ser Thr Asn Pro Ile Leu Lys Gln Gln Asn Leu Pro Ser Ser

260 265 270

Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly Gly Phe Arg His Gly Ser Leu

275 280 285
Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala

290 295 300
Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr
305 310 315 320
His Ser Leu Glu Ile Cys Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly
325 330 335
Glu Glu Lys Lys Lys Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu
340 345 350
Pro Asp Arg Ser Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn

355 360 365
Thr Val Asp Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro
370 375 380
Ala Gln Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly
385 390 395 400
Thr Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Pro Leu Ala
405 410 415
Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His Pro

420 425 430
Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln Ser Asn
435 440 445
Gly Glu Leu Thr Val Arg Ala Lys Leu Val Leu Pro Ser Arg Pro Arg
450 455 460
Lys Leu Gln Glu Ala Gln Glu Gly Thr Asp Gln Pro Ser Leu His Gly
465 470 475 480
Gln Leu Cys Leu Val Val Leu Gly Ala Lys Asn Leu Pro Val Arg Pro

485 490 495
Asp Gly Thr Leu Asn Ser Phe Val Lys Gly Cys Leu Thr Leu Pro Asp
500 505 510
Gln Gln Lys Leu Arg Leu Lys Ser Pro Val Leu Arg Lys Gln Ala Cys
515 520 525

Pro Gln Trp Lys His Ser Phe Val Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln
530 535 540
Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe
545 550 555 560
Gly Met Asn Asp Arg Leu Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly
565 570 575
Asp Thr Ala Val Gly Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp
580 585 590
Gln Lys Val Leu Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val
595 600 605
Leu His
610
<210> 21
<211> 775
<212>
> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21
Met Asp Cys Arg Thr Lys Ala Asn Pro Asp Arg Thr Phe Asp Leu Val
1 5 10 15
Leu Lys Val Lys Cys His Ala Ser Glu Asn Glu Asp Pro Val Val Leu
20 25 30
Trp Lys Phe Pro Glu Asp Phe Gly Asp Gln Glu Ile Leu Gln Ser Val
35 40 45
Pro Lys Phe Cys Phe Pro Phe Asp Val Glu Arg Val Ser Gln Asn Gln
50 55 60
Val Gly Gln His Phe Thr Phe Val Leu Thr Asp Ile Glu Ser Lys Gln
65 70 75 80
Arg Phe Gly Phe Cys Arg Leu Thr Ser Gly Gly Thr Ile Cys Leu Cys
85 90 95
Ile Leu Ser Tyr Leu Pro Trp Phe Glu Val Tyr Tyr Lys Leu Leu Asn
100 105 110
Thr Leu Ala Asp Tyr Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asn Asp Leu Asn Glu

115	120	125	
Thr Leu Arg Ser Leu Tyr Asn His Pro Val Pro Lys Ala Asn Thr Pro			
130	135	140	
Val Asn Leu Ser Val Asn Gln Glu Ile Phe Ile Ala Cys Glu Gln Val			
145	150	155	160
Leu Lys Asp Gln Pro Ala Leu Val Pro His Ser Tyr Phe Ile Ala Pro			
	165	170	175
Asp Val Thr Gly Leu Pro Thr Ile Pro Glu Ser Arg Asn Leu Thr Glu			
	180	185	190
Tyr Phe Val Ala Val Asp Val Asn Asn Met Leu Gln Leu Tyr Ala Ser			
	195	200	205
Met Leu His Glu Arg Arg Ile Val Ile Ile Ser Ser Lys Leu Ser Thr			
	210	215	220
Leu Thr Ala Cys Ile His Gly Ser Ala Ala Leu Leu Tyr Pro Met Tyr			
225	230	235	240
Trp Gln His Ile Tyr Ile Pro Val Leu Pro Pro His Leu Leu Asp Tyr			
	245	250	255
Cys Cys Ala Pro Met Pro Tyr Leu Ile Gly Ile His Ser Ser Leu Ile			
	260	265	270
Glu Arg Val Lys Asn Lys Ser Leu Glu Asp Val Val Met Leu Asn Val			
	275	280	285
Asp Thr Asn Thr Leu Glu Ser Pro Phe Ser Asp Leu Asn Asn Leu Pro			
	290	295	300
Ser Asp Val Val Ser Ala Leu Lys Asn Lys Leu Lys Lys Gln Ser Thr			
305	310	315	320
Ala Thr Gly Asp Gly Val Ala Arg Ala Phe Leu Arg Ala Gln Ala Ala			
	325	330	335
Leu Phe Gly Ser Tyr Arg Asp Ala Leu Arg Tyr Lys Pro Gly Glu Pro			
	340	345	350
Ile Thr Phe Cys Glu Glu Ser Phe Val Lys His Arg Ser Ser Val Met			
	355	360	365

Lys Gln Phe Leu Glu Thr Ala Ile Asn Leu Gln Leu Phe Lys Gln Phe
 370 375 380

 Ile Asp Gly Arg Leu Ala Lys Leu Asn Ala Gly Arg Gly Phe Ser Asp
 385 390 395 400
 Val Phe Glu Glu Glu Ile Thr Ser Gly Gly Phe Cys Gly Gly Asn Pro
 405 410 415
 Arg Ser Tyr Gln Gln Trp Val His Thr Val Lys Lys Gly Gly Ala Leu
 420 425 430
 Phe Asn Thr Ala Met Thr Lys Ala Thr Pro Ala Val Arg Thr Ala Tyr
 435 440 445

 Lys Phe Ala Lys Asn His Ala Lys Leu Gly Leu Lys Glu Val Lys Ser
 450 455 460
 Lys Leu Lys His Lys Glu Asn Glu Glu Asp Tyr Gly Thr Cys Ser Ser
 465 470 475 480
 Ser Val Gln Tyr Thr Pro Val Tyr Lys Leu His Asn Glu Lys Gly Gly
 485 490 495
 Asn Ser Glu Lys Arg Lys Leu Ala Gln Ala Arg Leu Lys Arg Pro Leu
 500 505 510

 Lys Ser Leu Asp Gly Ala Leu Tyr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Ile
 515 520 525
 Glu Arg Ala Ser Lys Leu Ser Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ala Ser Ala
 530 535 540
 Tyr Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Ser Val Glu Thr Arg Val Lys Thr Pro
 545 550 555 560
 Tyr Ser Gly Glu Met Asp Leu Leu Gly Glu Ile Leu Asp Thr Leu Ser
 565 570 575

 Thr His Ser Ser Asp Gln Gly Lys Leu Ala Ala Ala Lys Ser Leu Asp
 580 585 590
 Phe Phe Arg Ser Met Asp Asp Ile Asp Tyr Lys Pro Thr Asn Lys Ser
 595 600 605
 Asn Ala Pro Ser Glu Asn Asn Leu Ala Phe Leu Cys Gly Gly Ser Gly

610 615 620
 Asp Gln Ala Glu Trp Asn Leu Gly Gln Asp Asp Ser Ala Leu His Gly
 625 630 635 640

 Lys His Leu Pro Pro Ser Pro Arg Lys Arg Val Ser Ser Ser Gly Leu
 645 650 655
 Thr Asp Ser Leu Phe Ile Leu Lys Glu Glu Asn Ser Asn Lys His Leu
 660 665 670
 Gly Ala Asp Asn Val Ser Asp Pro Thr Ser Gly Leu Asp Phe Gln Leu
 675 680 685
 Thr Ser Pro Glu Val Ser Gln Thr Asp Lys Gly Lys Thr Glu Lys Arg
 690 695 700

 Glu Thr Leu Ser Gln Ile Ser Asp Asp Leu Leu Ile Pro Gly Leu Gly
 705 710 715 720
 Arg His Ser Ser Thr Phe Val Pro Trp Glu Lys Glu Gly Lys Glu Ala
 725 730 735
 Lys Glu Thr Ser Glu Asp Ile Gly Leu Leu His Glu Val Val Ser Leu
 740 745 750
 Cys His Met Thr Ser Asp Phe Gln Gln Ser Leu Asn Ile Ser Asp Lys
 755 760 765

 Asn Thr Asn Gly Asn Gln Thr
 770 775

 <210> 22
 <211> 8797
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 22

 Met Ala Thr Ser Arg Gly Ala Ser Arg Cys Pro Arg Asp Ile Ala Asn
 1 5 10 15
 Val Met Gln Arg Leu Gln Asp Glu Gln Glu Ile Val Gln Lys Arg Thr
 20 25 30
 Phe Thr Lys Trp Ile Asn Ser His Leu Ala Lys Arg Lys Pro Pro Met

35	40	45
Val Val Asp Asp Leu Phe Glu Asp Met Lys Asp Gly Val Lys Leu Leu		
50	55	60
Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gly Gln Lys Leu Pro Cys Glu Gln Gly		
65	70	75
Arg Arg Met Lys Arg Ile His Ala Val Ala Asn Ile Gly Thr Ala Leu		
85	90	95
Lys Phe Leu Glu Gly Arg Lys Ile Lys Leu Val Asn Ile Asn Ser Thr		
100	105	110
Asp Ile Ala Asp Gly Arg Pro Ser Ile Val Leu Gly Leu Met Trp Thr		
115	120	125
Ile Ile Leu Tyr Phe Gln Ile Glu Glu Leu Thr Ser Asn Leu Pro Gln		
130	135	140
Leu Gln Ser Leu Ser Ser Ser Ala Ser Ser Val Asp Ser Ile Val Ser		
145	150	155
Ser Glu Thr Pro Ser Pro Pro Ser Lys Arg Lys Val Thr Thr Lys Ile		
165	170	175
Gln Gly Asn Ala Lys Lys Ala Leu Leu Lys Trp Val Gln Tyr Thr Ala		
180	185	190
Gly Lys Gln Thr Gly Ile Glu Val Lys Asp Phe Gly Lys Ser Trp Arg		
195	200	205
Ser Gly Val Ala Phe His Ser Val Ile His Ala Ile Arg Pro Glu Leu		
210	215	220
Val Asp Leu Glu Thr Val Lys Gly Arg Ser Asn Arg Glu Asn Leu Glu		
225	230	235
Asp Ala Phe Thr Ile Ala Glu Thr Glu Leu Gly Ile Pro Arg Leu Leu		
245	250	255
Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Asp Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ile Met		
260	265	270
Thr Tyr Val Ala Gln Phe Leu Lys His Tyr Pro Asp Ile His Asn Ala		
275	280	285

Ser Thr Asp Gly Gln Glu Asp Asp Glu Ile Leu Pro Gly Phe Pro Ser
290 295 300

Phe Ala Asn Ser Val Gln Asn Phe Lys Arg Glu Asp Arg Val Ile Phe
305 310 315 320

Lys Glu Met Lys Val Trp Ile Glu Gln Phe Glu Arg Asp Leu Thr Arg
325 330 335

Ala Gln Met Val Glu Ser Asn Leu Gln Asp Lys Tyr Gln Ser Phe Lys
340 345 350

His Phe Arg Val Gln Tyr Glu Met Lys Arg Lys Gln Ile Glu His Leu
355 360 365

Ile Gln Pro Leu His Arg Asp Gly Lys Leu Ser Leu Asp Gln Ala Leu
370 375 380

Val Lys Gln Ser Trp Asp Arg Val Thr Ser Arg Leu Phe Asp Trp His
385 390 395 400

Ile Gln Leu Asp Lys Ser Leu Pro Ala Pro Leu Gly Thr Ile Gly Ala
405 410 415

Trp Leu Tyr Arg Ala Glu Val Ala Leu Arg Glu Glu Ile Thr Val Gln
420 425 430

Gln Val His Glu Glu Thr Ala Asn Thr Ile Gln Arg Lys Leu Glu Gln
435 440 445

His Lys Asp Leu Leu Gln Asn Thr Asp Ala His Lys Arg Ala Phe His
450 455 460

Glu Ile Tyr Arg Thr Arg Ser Val Asn Gly Ile Pro Val Pro Pro Asp
465 470 475 480

Gln Leu Glu Asp Met Ala Glu Arg Phe His Phe Val Ser Ser Thr Ser
485 490 495

Glu Leu His Leu Met Lys Met Glu Phe Leu Glu Leu Lys Tyr Arg Leu
500 505 510

Leu Ser Leu Leu Val Leu Ala Glu Ser Lys Leu Lys Ser Trp Ile Ile
515 520 525

Lys Tyr Gly Arg Arg Glu Ser Val Glu Gln Leu Leu Gln Asn Tyr Val

530 535 540
 Ser Phe Ile Glu Asn Ser Lys Phe Phe Glu Gln Tyr Glu Val Thr Tyr
 545 550 555 560

 Gln Ile Leu Lys Gln Thr Ala Glu Met Tyr Val Lys Ala Asp Gly Ser
 565 570 575
 Val Glu Glu Ala Glu Asn Val Met Lys Phe Met Asn Glu Thr Thr Ala
 580 585 590
 Gln Trp Arg Asn Leu Ser Val Glu Val Arg Ser Val Arg Ser Met Leu
 595 600 605
 Glu Glu Val Ile Ser Asn Trp Asp Arg Tyr Gly Asn Thr Val Ala Ser
 610 615 620

 Leu Gln Ala Trp Leu Glu Asp Ala Glu Lys Met Leu Asn Gln Ser Glu
 625 630 635 640
 Asn Ala Lys Lys Asp Phe Phe Arg Asn Leu Pro His Trp Ile Gln Gln
 645 650 655
 His Thr Ala Met Asn Asp Ala Gly Asn Phe Leu Ile Glu Thr Cys Asp
 660 665 670
 Glu Met Val Ser Arg Asp Leu Lys Gln Gln Leu Leu Leu Leu Asn Gly
 675 680 685

 Arg Trp Arg Glu Leu Phe Met Glu Val Lys Gln Tyr Ala Gln Ala Asp
 690 695 700
 Glu Met Asp Arg Met Lys Lys Glu Tyr Thr Asp Cys Val Val Thr Leu
 705 710 715 720
 Ser Ala Phe Ala Thr Glu Ala His Lys Lys Leu Ser Glu Pro Leu Glu
 725 730 735
 Val Ser Phe Met Asn Val Lys Leu Leu Ile Gln Asp Leu Glu Asp Ile
 740 745 750

 Glu Gln Arg Val Pro Val Met Asp Ala Gln Tyr Lys Ile Ile Thr Lys
 755 760 765
 Thr Ala His Leu Ile Thr Lys Glu Ser Pro Gln Glu Glu Gly Lys Glu
 770 775 780

Met Phe Ala Thr Met Ser Lys Leu Lys Glu Gln Leu Thr Lys Val Lys
 785 790 795 800
 Glu Cys Tyr Ser Pro Leu Leu Tyr Glu Ser Gln Gln Leu Leu Ile Pro
 805 810 815

Leu Glu Glu Leu Glu Lys Gln Met Thr Ser Phe Tyr Asp Ser Leu Gly
 820 825 830
 Lys Ile Asn Glu Ile Ile Thr Val Leu Glu Arg Glu Ala Gln Ser Ser
 835 840 845
 Ala Leu Phe Lys Gln Lys His Gln Glu Leu Leu Ala Cys Gln Glu Asn
 850 855 860
 Cys Lys Lys Thr Leu Thr Leu Ile Glu Lys Gly Ser Gln Ser Val Gln
 865 870 875 880

Lys Phe Val Thr Leu Ser Asn Val Leu Lys His Phe Asp Gln Thr Arg
 885 890 895
 Leu Gln Arg Gln Ile Ala Asp Ile His Val Ala Phe Gln Ser Met Val
 900 905 910
 Lys Lys Thr Gly Asp Trp Lys Lys His Val Glu Thr Asn Ser Arg Leu
 915 920 925
 Met Lys Lys Phe Glu Glu Ser Arg Ala Glu Leu Glu Lys Val Leu Arg
 930 935 940

Ile Ala Gln Glu Gly Leu Glu Glu Lys Gly Asp Pro Glu Glu Leu Leu
 945 950 955 960
 Arg Arg His Thr Glu Phe Phe Ser Gln Leu Asp Gln Arg Val Leu Asn
 965 970 975
 Ala Phe Leu Lys Ala Cys Asp Glu Leu Thr Asp Ile Leu Pro Glu Gln
 980 985 990
 Glu Gln Gln Gly Leu Gln Glu Ala Val Arg Lys Leu His Lys Gln Trp
 995 1000 1005

Lys Asp Leu Gln Gly Glu Ala Pro Tyr His Leu Leu His Leu Lys
 1010 1015 1020
 Ile Asp Val Glu Lys Asn Arg Phe Leu Ala Ser Val Glu Glu Cys

1025	1030	1035
Arg Thr Glu Leu Asp Arg Glu Thr Lys Leu Met Pro Gln Glu Gly		
1040	1045	1050
Ser Glu Lys Ile Ile Lys Glu His Arg Val Phe Phe Ser Asp Lys		
1055	1060	1065
Gly Pro His His Leu Cys Glu Lys Arg Leu Gln Leu Ile Glu Glu		
1070	1075	1080
Leu Cys Val Lys Leu Pro Val Arg Asp Pro Val Arg Asp Thr Pro		
1085	1090	1095
Gly Thr Cys His Val Thr Leu Lys Glu Leu Arg Ala Ala Ile Asp		
1100	1105	1110
Ser Thr Tyr Arg Lys Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Trp Lys Asp		
1115	1120	1125
Tyr Thr Ser Arg Phe Ser Glu Phe Ser Ser Trp Ile Ser Thr Asn		
1130	1135	1140
Glu Thr Gln Leu Lys Gly Ile Lys Gly Glu Ala Ile Asp Thr Ala		
1145	1150	1155
Asn His Gly Glu Val Lys Arg Ala Val Glu Glu Ile Arg Asn Gly		
1160	1165	1170
Val Thr Lys Arg Gly Glu Thr Leu Ser Trp Leu Lys Ser Arg Leu		
1175	1180	1185
Lys Val Leu Thr Glu Val Ser Ser Glu Asn Glu Ala Gln Lys Gln		
1190	1195	1200
Gly Asp Glu Leu Ala Lys Leu Ser Ser Ser Phe Lys Ala Leu Val		
1205	1210	1215
Thr Leu Leu Ser Glu Val Glu Lys Met Leu Ser Asn Phe Gly Asp		
1220	1225	1230
Cys Val Gln Tyr Lys Glu Ile Val Lys Asn Ser Leu Glu Glu Leu		
1235	1240	1245
Ile Ser Gly Ser Lys Glu Val Gln Glu Gln Ala Glu Lys Ile Leu		
1250	1255	1260

Asp Thr	Glu Asn Leu Phe Glu	Ala Gln Gln Leu Leu	Leu His His
1265	1270	1275	
Gln Gln	Lys Thr Lys Arg Ile	Ser Ala Lys Lys Arg	Asp Val Gln
1280	1285	1290	
Gln Gln	Ile Ala Gln Ala Gln	Gln Gly Glu Gly Gly	Leu Pro Asp
1295	1300	1305	
Arg Gly	His Glu Glu Leu Arg	Lys Leu Glu Ser Thr	Leu Asp Gly
1310	1315	1320	
Leu Glu	Arg Ser Arg Glu Arg	Gln Glu Arg Arg Ile	Gln Val Thr
1325	1330	1335	
Leu Arg	Lys Trp Glu Arg Phe	Glu Thr Asn Lys Glu	Thr Val Val
1340	1345	1350	
Arg Tyr	Leu Phe Gln Thr Gly	Ser Ser His Glu Arg	Phe Leu Ser
1355	1360	1365	
Phe Ser	Ser Leu Glu Ser Leu	Ser Ser Glu Leu Glu	Gln Thr Lys
1370	1375	1380	
Glu Phe	Ser Lys Arg Thr Glu	Ser Ile Ala Val Gln	Ala Glu Asn
1385	1390	1395	
Leu Val	Lys Glu Ala Ser Glu	Ile Pro Leu Gly Pro	Gln Asn Lys
1400	1405	1410	
Gln Leu	Leu Gln Gln Gln Ala	Lys Ser Ile Lys Glu	Gln Val Lys
1415	1420	1425	
Lys Leu	Glu Asp Thr Leu Glu	Glu Asp Ile Lys Thr	Met Glu Met
1430	1435	1440	
Val Lys	Thr Lys Trp Asp His	Phe Gly Ser Asn Phe	Glu Thr Leu
1445	1450	1455	
Ser Val	Trp Ile Thr Glu Lys	Glu Lys Glu Leu Asn	Ala Leu Glu
1460	1465	1470	
Thr Ser	Ser Ser Ala Met Asp	Met Gln Ile Ser Gln	Ile Lys Val
1475	1480	1485	
Thr Ile	Gln Glu Ile Glu Ser	Lys Leu Ser Ser Ile	Val Gly Leu

1490	1495	1500
Glu Glu Glu Ala Gln Ser Phe	Ala Gln Phe Val Thr	Thr Gly Glu
1505	1510	1515
Ser Ala Arg Ile Lys Ala Lys	Leu Thr Gln Ile Arg	Arg Tyr Gly
1520	1525	1530
Glu Glu Leu Arg Glu His Ala	Gln Cys Leu Glu Gly	Thr Ile Leu
1535	1540	1545
Gly His Leu Ser Gln Gln Gln	Lys Phe Glu Glu Asn	Leu Arg Lys
1550	1555	1560
Ile Gln Gln Ser Val Ser Glu	Phe Glu Asp Lys Leu	Ala Val Pro
1565	1570	1575
Ile Lys Ile Cys Ser Ser Ala	Thr Glu Thr Tyr Lys	Val Leu Gln
1580	1585	1590
Glu His Met Asp Leu Cys Gln	Ala Leu Glu Ser Leu	Ser Ser Ala
1595	1600	1605
Ile Thr Ala Phe Ser Ala Ser	Ala Arg Lys Val Val	Asn Arg Asp
1610	1615	1620
Ser Cys Val Gln Glu Ala Ala	Ala Leu Gln Gln Gln	Tyr Glu Asp
1625	1630	1635
Ile Leu Arg Arg Ala Lys Glu	Arg Gln Thr Ala Leu	Glu Asn Leu
1640	1645	1650
Leu Ala His Trp Gln Arg Leu	Glu Lys Glu Leu Ser	Ser Phe Leu
1655	1660	1665
Thr Trp Leu Glu Arg Gly Glu	Ala Lys Ala Ser Ser	Pro Glu Met
1670	1675	1680
Asp Ile Ser Ala Asp Arg Val	Lys Val Glu Gly Glu	Leu Gln Leu
1685	1690	1695
Ile Gln Ala Leu Gln Asn Glu	Val Val Ser Gln Ala	Ser Phe Tyr
1700	1705	1710
Ser Lys Leu Leu Gln Leu Lys	Glu Ser Leu Phe Ser	Val Ala Ser
1715	1720	1725

Lys Asp	Asp Val	Lys Met	Met	Lys Leu	His Leu	Glu	Gln Leu	Asp
1730		1735		1740				
Glu Arg	Trp Arg	Asp Leu	Pro	Gln Ile	Ile Asn	Lys	Arg Ile	Asn
1745		1750		1755				
Phe Leu	Gln Ser	Val Val	Ala	Glu His	Gln Gln	Phe	Asp Glu	Leu
1760		1765		1770				
Leu Leu	Ser Phe	Ser Val	Trp	Ile Lys	Leu Phe	Leu	Ser Glu	Leu
1775		1780		1785				
Gln Thr	Thr Ser	Glu Ile	Ser	Ile Met	Asp His	Gln	Val Ala	Leu
1790		1795		1800				
Thr Arg	His Lys	Asp His	Ala	Ala Glu	Val Glu	Ser	Lys Lys	Gly
1805		1810		1815				
Glu Leu	Gln Ser	Leu Gln	Gly	His Leu	Ala Lys	Leu	Gly Ser	Leu
1820		1825		1830				
Gly Arg	Ala Glu	Asp Leu	His	Leu Leu	Gln Gly	Lys	Ala Glu	Asp
1835		1840		1845				
Cys Phe	Gln Leu	Phe Glu	Glu	Ala Ser	Gln Val	Val	Glu Arg	Arg
1850		1855		1860				
Gln Leu	Ala Leu	Ser His	Leu	Ala Glu	Phe Leu	Gln	Ser His	Ala
1865		1870		1875				
Ser Leu	Ser Gly	Ile Leu	Arg	Gln Leu	Arg Gln	Thr	Val Glu	Ala
1880		1885		1890				
Thr Asn	Ser Met	Asn Lys	Asn	Glu Ser	Asp Leu	Ile	Glu Lys	Asp
1895		1900		1905				
Leu Asn	Asp Ala	Leu Gln	Asn	Ala Lys	Ala Leu	Glu	Ser Ala	Ala
1910		1915		1920				
Val Ser	Leu Asp	Gly Ile	Leu	Ser Lys	Ala Gln	Tyr	His Leu	Lys
1925		1930		1935				
Ile Gly	Ser Ser	Glu Gln	Arg	Thr Ser	Cys Arg	Ala	Thr Ala	Asp
1940		1945		1950				
Gln Leu	Cys Gly	Glu Val	Glu	Arg Ile	Gln Asn	Leu	Leu Gly	Thr

1955	1960	1965
Lys Gln Ser Glu Ala Asp Ala	Leu Ala Val Leu Lys	Lys Ala Phe
1970	1975	1980
Gln Asp Gln Lys Glu Glu Leu	Leu Lys Ser Ile Glu	Asp Ile Glu
1985	1990	1995
Glu Arg Thr Asp Lys Glu Arg	Leu Lys Glu Pro Thr	Arg Gln Ala
2000	2005	2010
Leu Gln Gln Arg Leu Arg Val	Phe Asn Gln Leu Glu	Asp Glu Leu
2015	2020	2025
Asn Ser His Glu His Glu Leu	Cys Trp Leu Lys Asp	Lys Ala Lys
2030	2035	2040
Gln Ile Ala Gln Lys Asp Val	Ala Phe Ala Pro Glu	Val Asp Arg
2045	2050	2055
Glu Ile Asn Arg Leu Glu Val	Thr Trp Asp Asp Thr	Lys Arg Leu
2060	2065	2070
Ile His Glu Asn Gln Gly Gln	Cys Cys Gly Leu Ile	Asp Leu Met
2075	2080	2085
Arg Glu Tyr Gln Asn Leu Lys	Ser Ala Val Ser Lys	Val Leu Glu
2090	2095	2100
Asn Ala Ser Ser Val Ile Val	Thr Arg Thr Thr Ile	Lys Asp Gln
2105	2110	2115
Glu Asp Leu Lys Trp Ala Phe	Ser Lys His Glu Thr	Ala Lys Asn
2120	2125	2130
Lys Met Asn Tyr Lys Gln Lys	Asp Leu Asp Asn Phe	Thr Ser Lys
2135	2140	2145
Gly Lys His Leu Leu Ser Glu	Leu Lys Lys Ile His	Ser Ser Asp
2150	2155	2160
Phe Ser Leu Val Lys Thr Asp	Met Glu Ser Thr Val	Asp Lys Trp
2165	2170	2175
Leu Asp Val Ser Glu Lys Leu	Glu Glu Asn Met Asp	Arg Leu Arg
2180	2185	2190

Val Ser Leu Ser Ile Trp Asp	Asp Val Leu Ser Thr	Arg Asp Glu
2195	2200	2205
Ile Glu Gly Trp Ser Asn Asn	Cys Val Pro Gln Met	Ala Glu Asn
2210	2215	2220
Ile Ser Asn Leu Asp Asn His	Leu Arg Ala Glu Glu	Leu Leu Lys
2225	2230	2235
Glu Phe Glu Ser Glu Val Lys	Asn Lys Ala Leu Arg	Leu Glu Glu
2240	2245	2250
Leu His Ser Lys Val Asn Asp	Leu Lys Glu Leu Thr	Lys Asn Leu
2255	2260	2265
Glu Thr Pro Pro Asp Leu Gln	Phe Ile Glu Ala Asp	Leu Met Gln
2270	2275	2280
Lys Leu Glu His Ala Lys Glu	Ile Thr Glu Val Ala	Lys Gly Thr
2285	2290	2295
Leu Lys Asp Phe Thr Ala Gln	Ser Thr Gln Val Glu	Lys Phe Ile
2300	2305	2310
Asn Asp Ile Thr Thr Trp Phe	Thr Lys Val Glu Glu	Ser Leu Met
2315	2320	2325
Asn Cys Ala Gln Asn Glu Thr	Cys Glu Ala Leu Lys	Lys Val Lys
2330	2335	2340
Asp Ile Gln Lys Glu Leu Gln	Ser Gln Gln Ser Asn	Ile Ser Ser
2345	2350	2355
Thr Gln Glu Asn Leu Asn Ser	Leu Cys Arg Lys Tyr	His Ser Ala
2360	2365	2370
Glu Leu Glu Ser Leu Gly Arg	Ala Met Thr Gly Leu	Ile Lys Lys
2375	2380	2385
His Glu Ala Val Ser Gln Leu	Cys Ser Lys Thr Gln	Ala Ser Leu
2390	2395	2400
Gln Glu Ser Leu Glu Lys His	Phe Ser Glu Ser Met	Gln Glu Phe
2405	2410	2415
Gln Glu Trp Phe Leu Gly Ala	Lys Ala Ala Ala Lys	Glu Ser Ser

2420	2425	2430
Asp Arg Thr Gly Asp Ser Lys Val Leu Glu Ala Lys Leu His Asp		
2435	2440	2445
Leu Gln Asn Ile Leu Asp Ser Val Ser Asp Gly Gln Ser Lys Leu		
2450	2455	2460
Asp Ala Val Thr Gln Glu Gly Gln Thr Leu Tyr Ala His Leu Ser		
2465	2470	2475
Lys Gln Ile Val Ser Ser Ile Gln Glu Gln Ile Thr Lys Ala Asn		
2480	2485	2490
Glu Glu Phe Gln Ala Phe Leu Lys Gln Cys Leu Lys Asp Lys Gln		
2495	2500	2505
Ala Leu Gln Asp Cys Ala Ser Glu Leu Gly Ser Phe Glu Asp Gln		
2510	2515	2520
His Arg Lys Leu Asn Leu Trp Ile His Glu Met Glu Glu Arg Phe		
2525	2530	2535
Asn Thr Glu Asn Leu Gly Glu Ser Lys Gln His Ile Pro Glu Lys		
2540	2545	2550
Lys Asn Glu Val His Lys Val Glu Met Phe Leu Gly Glu Leu Leu		
2555	2560	2565
Ala Ala Arg Glu Ser Leu Asp Lys Leu Ser Gln Arg Gly Gln Leu		
2570	2575	2580
Leu Ser Glu Glu Gly His Gly Ala Gly Gln Glu Gly Arg Leu Cys		
2585	2590	2595
Ser Gln Leu Leu Thr Ser His Gln Asn Leu Leu Arg Met Thr Lys		
2600	2605	2610
Glu Lys Leu Arg Ser Cys Gln Val Ala Leu Gln Glu His Glu Ala		
2615	2620	2625
Leu Glu Glu Ala Leu Gln Ser Met Trp Phe Trp Val Lys Ala Ile		
2630	2635	2640
Gln Asp Arg Leu Ala Cys Ala Glu Ser Thr Leu Gly Ser Lys Asp		
2645	2650	2655

Thr	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Ser	Gln	Ile	Gln	Asp	Ile	Leu	Leu	Met
2660						2665					2670			
Lys	Gly	Glu	Gly	Glu	Val	Lys	Leu	Asn	Met	Ala	Ile	Gly	Lys	Gly
2675						2680					2685			
Glu	Gln	Ala	Leu	Arg	Ser	Ser	Asn	Lys	Glu	Gly	Gln	Arg	Val	Ile
2690						2695					2700			
Gln	Thr	Gln	Leu	Glu	Thr	Leu	Lys	Glu	Val	Trp	Ala	Asp	Ile	Met
2705						2710					2715			
Ser	Ser	Ser	Val	His	Ala	Gln	Ser	Thr	Leu	Glu	Ser	Val	Ile	Ser
2720						2725					2730			
Gln	Trp	Asn	Asp	Tyr	Val	Glu	Arg	Lys	Asn	Gln	Leu	Glu	Gln	Trp
2735						2740					2745			
Met	Glu	Ser	Val	Asp	Gln	Lys	Ile	Glu	His	Pro	Leu	Gln	Pro	Gln
2750						2755					2760			
Pro	Gly	Leu	Lys	Glu	Lys	Phe	Val	Leu	Leu	Asp	His	Leu	Gln	Ser
2765						2770					2775			
Ile	Leu	Ser	Glu	Ala	Glu	Asp	His	Thr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Leu
2780						2785					2790			
Ile	Ala	Lys	Ser	Arg	Glu	Leu	Tyr	Glu	Lys	Thr	Glu	Asp	Glu	Ser
2795						2800					2805			
Phe	Lys	Asp	Thr	Ala	Gln	Glu	Glu	Leu	Lys	Thr	Gln	Phe	Asn	Asp
2810						2815					2820			
Ile	Met	Thr	Val	Ala	Lys	Glu	Lys	Met	Arg	Lys	Val	Glu	Glu	Ile
2825						2830					2835			
Val	Lys	Asp	His	Leu	Met	Tyr	Leu	Asp	Ala	Val	His	Glu	Phe	Thr
2840						2845					2850			
Asp	Trp	Leu	His	Ser	Ala	Lys	Glu	Glu	Leu	His	Arg	Trp	Ser	Asp
2855						2860					2865			
Met	Ser	Gly	Asp	Ser	Ser	Ala	Thr	Gln	Lys	Lys	Leu	Ser	Lys	Ile
2870						2875					2880			
Lys	Glu	Leu	Ile	Asp	Ser	Arg	Glu	Ile	Gly	Ala	Ser	Arg	Leu	Ser

2885	2890	2895
Arg Val Glu Ser Leu Ala Pro	Glu Val Lys Gln Asn	Thr Thr Ala
2900	2905	2910
Ser Gly Cys Glu Leu Met His	Thr Glu Met Gln Ala	Leu Arg Ala
2915	2920	2925
Asp Trp Lys Gln Trp Glu Asp	Ser Val Phe Gln Thr	Gln Ser Cys
2930	2935	2940
Leu Glu Asn Leu Val Ser Gln	Met Ala Leu Ser Glu	Gln Glu Phe
2945	2950	2955
Ser Gly Gln Val Ala Gln Leu	Glu Gln Ala Leu Glu	Gln Phe Ser
2960	2965	2970
Ala Leu Leu Lys Thr Trp Ala	Gln Gln Leu Thr Leu	Leu Glu Gly
2975	2980	2985
Lys Asn Thr Asp Glu Glu Ile	Val Glu Cys Trp His	Lys Gly Gln
2990	2995	3000
Glu Ile Leu Asp Ala Leu Gln	Lys Ala Glu Pro Arg	Thr Glu Asp
3005	3010	3015
Leu Lys Ser Gln Leu Asn Glu	Leu Cys Arg Phe Ser	Arg Asp Leu
3020	3025	3030
Ser Thr Tyr Ser Gly Lys Val	Ser Gly Leu Ile Lys	Glu Tyr Asn
3035	3040	3045
Cys Leu Cys Leu Gln Ala Ser	Lys Gly Cys Gln Asn	Lys Glu Gln
3050	3055	3060
Ile Leu Gln Gln Arg Phe Arg	Lys Ala Phe Arg Asp	Phe Gln Gln
3065	3070	3075
Trp Leu Val Asn Ala Lys Ile	Thr Thr Ala Lys Cys	Phe Asp Ile
3080	3085	3090
Pro Gln Asn Ile Ser Glu Val	Ser Thr Ser Leu Gln	Lys Ile Gln
3095	3100	3105
Glu Phe Leu Ser Glu Ser Glu	Asn Gly Gln His Lys	Leu Asn Met
3110	3115	3120

Met Leu Ser Lys Gly Glu Leu	Leu Ser Thr Leu Leu Thr Lys Glu
3125	3130 3135
Lys Ala Lys Gly Ile Gln Ala	Lys Val Thr Ala Ala Lys Glu Asp
3140	3145 3150
Trp Lys Asn Phe His Ser Asn	Leu His Gln Lys Glu Ser Ala Leu
3155	3160 3165
Glu Asn Leu Lys Ile Gln Met	Lys Asp Phe Glu Val Ser Ala Glu
3170	3175 3180
Pro Ile Gln Asp Trp Leu Ser	Lys Thr Glu Lys Met Val His Glu
3185	3190 3195
Ser Ser Asn Arg Leu Tyr Asp	Leu Pro Ala Lys Arg Arg Glu Gln
3200	3205 3210
Gln Lys Leu Gln Ser Val Leu	Glu Glu Ile His Cys Tyr Glu Pro
3215	3220 3225
Gln Leu Asn Arg Leu Lys Glu	Lys Ala Gln Gln Leu Trp Glu Gly
3230	3235 3240
Gln Ala Ala Ser Lys Ser Phe	Arg His Arg Val Ser Gln Leu Ser
3245	3250 3255
Ser Gln Tyr Leu Ala Leu Ser	Asn Leu Thr Lys Glu Lys Val Ser
3260	3265 3270
Arg Leu Asp Arg Ile Val Ala	Glu His Asn Gln Phe Ser Leu Gly
3275	3280 3285
Ile Lys Glu Leu Gln Asp Trp	Met Thr Asp Ala Ile His Met Leu
3290	3295 3300
Asp Ser Tyr Cys His Pro Thr	Ser Asp Lys Ser Val Leu Asp Ser
3305	3310 3315
Arg Thr Leu Lys Leu Glu Ala	Leu Leu Ser Val Lys Gln Glu Lys
3320	3325 3330
Glu Ile Gln Met Lys Met Ile	Val Thr Arg Gly Glu Ser Val Leu
3335	3340 3345
Gln Asn Thr Ser Pro Glu Gly	Ile Pro Thr Ile Gln Gln Gln Leu

3350	3355	3360
Gln Ser Val Lys Asp Met Trp	Ala Ser Leu Leu Ser	Ala Gly Ile
3365	3370	3375
Arg Cys Lys Ser Gln Leu Glu	Gly Ala Leu Ser Lys	Trp Thr Ser
3380	3385	3390
Tyr Gln Asp Gly Val Arg Gln	Phe Ser Gly Trp Met	Asp Ser Met
3395	3400	3405
Glu Ala Asn Leu Asn Glu Ser	Glu Arg Gln His Ala	Glu Leu Arg
3410	3415	3420
Asp Lys Thr Thr Met Leu Gly	Lys Ala Lys Leu Leu	Asn Glu Glu
3425	3430	3435
Val Leu Ser Tyr Ser Ser Leu	Leu Glu Thr Ile Glu	Val Lys Gly
3440	3445	3450
Ala Gly Met Thr Glu His Tyr	Val Thr Gln Leu Glu	Leu Gln Asp
3455	3460	3465
Leu Gln Glu Arg Tyr Arg Ala	Ile Gln Glu Arg Ala	Lys Glu Ala
3470	3475	3480
Val Thr Lys Ser Glu Lys Leu	Val Arg Leu His Gln	Glu Tyr Gln
3485	3490	3495
Arg Asp Leu Lys Ala Phe Glu	Val Trp Leu Gly Gln	Glu Gln Glu
3500	3505	3510
Lys Leu Asp Gln Tyr Ser Val	Leu Glu Gly Asp Ala	His Thr His
3515	3520	3525
Glu Thr Thr Leu Arg Asp Leu	Gln Glu Leu Gln Val	His Cys Ala
3530	3535	3540
Glu Gly Gln Ala Leu Leu Asn	Ser Val Leu His Thr	Arg Glu Asp
3545	3550	3555
Val Ile Pro Ser Gly Ile Pro	Gln Ala Glu Asp Arg	Ala Leu Glu
3560	3565	3570
Ser Leu Arg Gln Asp Trp Gln	Ala Tyr Gln His Arg	Leu Ser Glu
3575	3580	3585

Thr	Arg	Thr	Gln	Phe	Asn	Asn	Val	Val	Asn	Lys	Leu	Arg	Leu	Met
3590						3595					3600			
Glu	Gln	Lys	Phe	Gln	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Leu	Lys	Thr	Ala	Glu
3605						3610					3615			
Glu	Lys	Val	Ser	Pro	Arg	Thr	Arg	Arg	Gln	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr
3620						3625					3630			
Lys	Glu	Ile	Gln	Leu	His	Gln	Met	Lys	Lys	Trp	His	Glu	Glu	Val
3635						3640					3645			
Thr	Ala	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Glu	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Ala	Gln
3650						3655					3660			
Glu	Ile	Leu	Asp	Glu	Ser	His	Val	Asn	Ser	Arg	Met	Gly	Cys	Gln
3665						3670					3675			
Ala	Thr	Gln	Leu	Thr	Ser	Arg	Tyr	Gln	Ala	Leu	Leu	Leu	Gln	Val
3680						3685					3690			
Leu	Glu	Gln	Ile	Lys	Phe	Leu	Glu	Glu	Glu	Ile	Gln	Ser	Leu	Glu
3695						3700					3705			
Glu	Ser	Glu	Ser	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr	Ser	Asp	Trp	Tyr	Gly	Ser
3710						3715					3720			
Thr	His	Lys	Asn	Phe	Lys	Asn	Val	Ala	Thr	Lys	Ile	Asp	Lys	Val
3725						3730					3735			
Asp	Thr	Val	Met	Met	Gly	Lys	Lys	Leu	Lys	Thr	Leu	Glu	Val	Leu
3740						3745					3750			
Leu	Lys	Asp	Met	Glu	Lys	Gly	His	Ser	Leu	Leu	Lys	Ser	Ala	Arg
3755						3760					3765			
Glu	Lys	Gly	Glu	Arg	Ala	Val	Lys	Tyr	Leu	Glu	Glu	Gly	Glu	Ala
3770						3775					3780			
Glu	Arg	Leu	Arg	Lys	Glu	Ile	His	Asp	His	Met	Glu	Gln	Leu	Lys
3785						3790					3795			
Glu	Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Arg	Lys	Glu	His	Met	Thr	Leu	Glu	Lys
3800						3805					3810			
Gly	Leu	His	Leu	Ala	Lys	Glu	Phe	Ser	Asp	Lys	Cys	Lys	Ala	Leu

3815	3820	3825
Thr Gln Trp Ile Ala Glu Tyr	Gln Glu Ile Leu His	Val Pro Glu
3830	3835	3840
Glu Pro Lys Met Glu Leu Tyr	Glu Lys Lys Ala Gln	Leu Ser Lys
3845	3850	3855
Tyr Lys Ser Leu Gln Gln Thr	Val Leu Ser His Glu	Pro Ser Val
3860	3865	3870
Lys Ser Val Arg Glu Lys Gly	Glu Ala Leu Leu Glu	Leu Val Gln
3875	3880	3885
Asp Val Thr Leu Lys Asp Lys	Ile Asp Gln Leu Gln	Ser Asp Tyr
3890	3895	3900
Gln Asp Leu Cys Ser Ile Gly	Lys Glu His Val Phe	Ser Leu Glu
3905	3910	3915
Ala Lys Val Lys Asp His Glu	Asp Tyr Asn Ser Glu	Leu Gln Glu
3920	3925	3930
Val Glu Lys Trp Leu Leu Gln	Met Ser Gly Arg Leu	Val Ala Pro
3935	3940	3945
Asp Leu Leu Glu Thr Ser Ser	Leu Glu Thr Ile Thr	Gln Gln Leu
3950	3955	3960
Ala His His Lys Ala Met Met	Glu Glu Ile Ala Gly	Phe Glu Asp
3965	3970	3975
Arg Leu Asn Asn Leu Gln Met	Lys Gly Asp Thr Leu	Ile Gly Gln
3980	3985	3990
Cys Ala Asp His Leu Gln Ala	Lys Leu Lys Gln Asn	Val His Ala
3995	4000	4005
His Leu Gln Gly Thr Lys Asp	Ser Tyr Ser Ala Ile	Cys Ser Thr
4010	4015	4020
Ala Gln Arg Met Tyr Gln Ser	Leu Glu His Glu Leu	Gln Lys His
4025	4030	4035
Val Ser Arg Gln Asp Thr Leu	Gln Gln Cys Gln Ala	Trp Leu Ser
4040	4045	4050

Ala Val	Gln Pro Asp Leu Glu	Pro Ser Pro Gln Pro	Pro Leu Ser
4055	4060	4065	
Arg Ala	Glu Ala Ile Lys Gln	Val Lys His Phe Arg	Ala Leu Gln
4070	4075	4080	
Glu Gln	Ala Arg Thr Tyr Leu	Asp Leu Leu Cys Ser	Met Cys Asp
4085	4090	4095	
Leu Ser	Asn Ala Ser Val Lys	Thr Thr Ala Lys Asp	Ile Gln Gln
4100	4105	4110	
Thr Glu	Gln Thr Ile Glu Gln	Lys Leu Val Gln Ala	Gln Asn Leu
4115	4120	4125	
Thr Gln	Gly Trp Glu Glu Ile	Lys His Leu Lys Ser	Glu Leu Trp
4130	4135	4140	
Ile Tyr	Leu Gln Asp Ala Asp	Gln Gln Leu Gln Asn	Met Lys Arg
4145	4150	4155	
Arg His	Ser Glu Leu Glu Leu	Asn Ile Ala Gln Asn	Met Val Ser
4160	4165	4170	
Gln Val	Lys Asp Phe Val Lys	Lys Leu Gln Ser Lys	Gln Ala Ser
4175	4180	4185	
Val Asn	Thr Ile Ile Glu Lys	Val Asn Lys Leu Thr	Lys Lys Glu
4190	4195	4200	
Glu Ser	Pro Glu His Lys Glu	Ile Asn His Leu Asn	Asp Gln Trp
4205	4210	4215	
Leu Asp	Leu Cys Arg Gln Ser	Asn Asn Leu Cys Leu	Gln Arg Glu
4220	4225	4230	
Glu Asp	Leu Gln Arg Thr Arg	Asp Tyr His Asp Cys	Met Asn Val
4235	4240	4245	
Val Glu	Val Phe Leu Glu Lys	Phe Thr Thr Glu Trp	Asp Asn Leu
4250	4255	4260	
Ala Arg	Ser Asp Ala Glu Ser	Thr Ala Val His Leu	Glu Ala Leu
4265	4270	4275	
Lys Lys	Leu Ala Leu Ala Leu	Gln Glu Arg Lys Tyr	Ala Ile Glu

4280	4285	4290
Asp Leu Lys Asp Gln Lys Gln Lys Met Ile Glu His Leu Asn Leu		
4295	4300	4305
Asp Asp Lys Glu Leu Val Lys Glu Gln Thr Ser His Leu Glu Gln		
4310	4315	4320
Arg Trp Phe Gln Leu Glu Asp Leu Ile Lys Arg Lys Ile Gln Val		
4325	4330	4335
Ser Val Thr Asn Leu Glu Glu Leu Asn Val Val Gln Ser Arg Phe		
4340	4345	4350
Gln Glu Leu Met Glu Trp Ala Glu Glu Gln Gln Pro Asn Ile Ala		
4355	4360	4365
Glu Ala Leu Lys Gln Ser Pro Pro Pro Asp Met Ala Gln Asn Leu		
4370	4375	4380
Leu Met Asp His Leu Ala Ile Cys Ser Glu Leu Glu Ala Lys Gln		
4385	4390	4395
Met Leu Leu Lys Ser Leu Ile Lys Asp Ala Asp Arg Val Met Ala		
4400	4405	4410
Asp Leu Gly Leu Asn Glu Arg Gln Val Ile Gln Lys Ala Leu Ser		
4415	4420	4425
Asp Ala Gln Ser His Val Asn Cys Leu Ser Asp Leu Val Gly Gln		
4430	4435	4440
Arg Arg Lys Tyr Leu Asn Lys Ala Leu Ser Glu Lys Thr Gln Phe		
4445	4450	4455
Leu Met Ala Val Phe Gln Ala Thr Ser Gln Ile Gln Gln His Glu		
4460	4465	4470
Arg Lys Ile Met Phe Arg Glu His Ile Cys Leu Leu Pro Asp Asp		
4475	4480	4485
Val Ser Lys Gln Val Lys Thr Cys Lys Ser Ala Gln Ala Ser Leu		
4490	4495	4500
Lys Thr Tyr Gln Asn Glu Val Thr Gly Leu Trp Ala Gln Gly Arg		
4505	4510	4515

Glu Leu Met Lys Glu Val Thr	Glu Gln Glu Lys Ser	Glu Val Leu
4520	4525	4530
Gly Lys Leu Gln Glu Leu Gln	Ser Val Tyr Asp Ser	Val Leu Gln
4535	4540	4545
Lys Cys Ser His Arg Leu Gln	Glu Leu Glu Lys Asn	Leu Val Ser
4550	4555	4560
Arg Lys His Phe Lys Glu Asp	Phe Asp Lys Ala Cys	His Trp Leu
4565	4570	4575
Lys Gln Ala Asp Ile Val Thr	Phe Pro Glu Ile Asn	Leu Met Asn
4580	4585	4590
Glu Ser Ser Glu Leu His Thr	Gln Leu Ala Lys Tyr	Gln Asn Ile
4595	4600	4605
Leu Glu Gln Ser Pro Glu Tyr	Glu Asn Leu Leu Leu	Thr Leu Gln
4610	4615	4620
Arg Thr Gly Gln Thr Ile Leu	Pro Ser Leu Asn Glu	Val Asp His
4625	4630	4635
Ser Tyr Leu Ser Glu Lys Leu	Asn Ala Leu Pro Arg	Gln Phe Asn
4640	4645	4650
Val Ile Val Ala Leu Ala Lys	Asp Lys Phe Tyr Lys	Val Gln Glu
4655	4660	4665
Ala Ile Leu Ala Arg Lys Glu	Tyr Ala Ser Leu Ile	Glu Leu Thr
4670	4675	4680
Thr Gln Ser Leu Ser Glu Leu	Glu Ala Gln Phe Leu	Arg Met Ser
4685	4690	4695
Lys Val Pro Thr Asp Leu Ala	Val Glu Glu Ala Leu	Ser Leu Gln
4700	4705	4710
Asp Gly Cys Arg Ala Ile Leu	Asp Glu Val Ala Gly	Leu Gly Glu
4715	4720	4725
Ala Val Asp Glu Leu Asn Gln	Lys Lys Glu Gly Phe	Arg Ser Thr
4730	4735	4740
Gly Gln Pro Trp Gln Pro Asp	Lys Met Leu His Leu	Val Thr Leu

4745	4750	4755
Tyr His Arg Leu Lys Arg Gln Thr Glu Gln Arg Val Ser Leu Leu		
4760	4765	4770
Glu Asp Thr Thr Ser Ala Tyr Gln Glu His Glu Lys Met Cys Gln		
4775	4780	4785
Gln Leu Glu Arg Gln Leu Lys Ser Val Lys Glu Glu Gln Ser Lys		
4790	4795	4800
Val Asn Glu Glu Thr Leu Pro Ala Glu Glu Lys Leu Lys Met Tyr		
4805	4810	4815
His Ser Leu Ala Gly Ser Leu Gln Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys		
4820	4825	4830
Arg Val Thr Ile His Leu Glu Asp Leu Ala Pro His Leu Asp Pro		
4835	4840	4845
Leu Ala Tyr Glu Lys Ala Arg His Gln Ile Gln Ser Trp Gln Gly		
4850	4855	4860
Glu Leu Lys Leu Leu Thr Ser Ala Ile Gly Glu Thr Val Thr Glu		
4865	4870	4875
Cys Glu Ser Arg Met Val Gln Ser Ile Asp Phe Gln Thr Glu Met		
4880	4885	4890
Ser Arg Ser Leu Asp Trp Leu Arg Arg Val Lys Ala Glu Leu Ser		
4895	4900	4905
Gly Pro Val Tyr Leu Asp Leu Asn Leu Gln Asp Ile Gln Glu Glu		
4910	4915	4920
Ile Arg Lys Ile Gln Ile His Gln Glu Glu Val Gln Ser Ser Leu		
4925	4930	4935
Arg Ile Met Asn Ala Leu Ser His Lys Glu Lys Glu Lys Phe Thr		
4940	4945	4950
Lys Ala Lys Glu Leu Ile Ser Ala Asp Leu Glu His Ser Leu Ala		
4955	4960	4965
Glu Leu Ser Glu Leu Asp Gly Asp Ile Gln Glu Ala Leu Arg Thr		
4970	4975	4980

Arg Gln	Ala Thr	Leu Thr	Glu Ile	Tyr Ser	Gln Cys	Gln Arg	Tyr
4985			4990			4995	
Tyr Gln	Val Phe	Gln Ala	Ala Asn	Asp Trp	Leu Glu	Asp Ala	Gln
5000			5005			5010	
Glu Leu	Leu Gln	Leu Ala	Gly Asn	Gly Leu	Asp Val	Glu Ser	Ala
5015			5020			5025	
Glu Glu	Asn Leu	Lys Ser	His Met	Glu Phe	Phe Ser	Thr Glu	Asp
5030			5035			5040	
Gln Phe	His Ser	Asn Leu	Glu Glu	Leu His	Ser Leu	Val Ala	Thr
5045			5050			5055	
Leu Asp	Pro Leu	Ile Lys	Pro Thr	Gly Lys	Glu Asp	Leu Glu	Gln
5060			5065			5070	
Lys Val	Ala Ser	Leu Glu	Leu Arg	Ser Gln	Arg Met	Ser Arg	Asp
5075			5080			5085	
Ser Gly	Ala Gln	Val Asp	Leu Leu	Gln Arg	Cys Thr	Ala Gln	Trp
5090			5095			5100	
His Asp	Tyr Gln	Lys Ala	Arg Glu	Glu Val	Ile Glu	Leu Met	Asn
5105			5110			5115	
Asp Thr	Glu Lys	Lys Leu	Ser Glu	Phe Ser	Leu Leu	Lys Thr	Ser
5120			5125			5130	
Ser Ser	His Glu	Ala Glu	Glu Lys	Leu Ser	Glu His	Lys Ala	Leu
5135			5140			5145	
Val Ser	Val Val	Asn Ser	Phe His	Glu Lys	Ile Val	Ala Leu	Glu
5150			5155			5160	
Glu Lys	Ala Ser	Gln Leu	Glu Lys	Thr Gly	Asn Asp	Ala Ser	Lys
5165			5170			5175	
Ala Thr	Leu Ser	Arg Ser	Met Thr	Thr Val	Trp Gln	Arg Trp	Thr
5180			5185			5190	
Arg Leu	Arg Ala	Val Ala	Gln Asp	Gln Glu	Lys Ile	Leu Glu	Asp
5195			5200			5205	
Ala Val	Asp Glu	Trp Thr	Gly Phe	Asn Asn	Lys Val	Lys Lys	Ala

5210	5215	5220
Thr Glu Met Ile Asp Gln Leu	Gln Asp Lys Leu Pro	Gly Ser Ser
5225	5230	5235
Ala Glu Lys Ala Ser Lys Ala	Glu Leu Leu Thr Leu	Leu Glu Tyr
5240	5245	5250
His Asp Thr Phe Val Leu Glu	Leu Glu Gln Gln Gln	Ser Ala Leu
5255	5260	5265
Gly Met Leu Arg Gln Gln Thr	Leu Ser Met Leu Gln	Asp Gly Ala
5270	5275	5280
Ala Pro Thr Pro Gly Glu Glu	Pro Pro Leu Met Gln	Glu Ile Thr
5285	5290	5295
Ala Met Gln Asp Arg Cys Leu	Asn Met Gln Glu Lys	Val Lys Thr
5300	5305	5310
Asn Gly Lys Leu Val Lys Gln	Glu Leu Lys Asp Arg	Glu Met Val
5315	5320	5325
Glu Thr Gln Ile Asn Ser Val	Lys Cys Trp Val Gln	Glu Thr Lys
5330	5335	5340
Glu Tyr Leu Gly Asn Pro Thr	Ile Glu Ile Asp Ala	Gln Leu Glu
5345	5350	5355
Glu Leu Gln Ile Leu Leu Thr	Glu Ala Thr Asn His	Arg Gln Asn
5360	5365	5370
Ile Glu Lys Met Ala Glu Glu	Gln Lys Glu Lys Tyr	Leu Gly Leu
5375	5380	5385
Tyr Thr Ile Leu Pro Ser Glu	Leu Ser Leu Gln Leu	Ala Glu Val
5390	5395	5400
Ala Leu Asp Leu Lys Ile Arg	Asp Gln Ile Gln Asp	Lys Ile Lys
5405	5410	5415
Glu Val Glu Gln Ser Lys Ala	Thr Ser Gln Glu Leu	Ser Arg Gln
5420	5425	5430
Ile Gln Lys Leu Ala Lys Asp	Leu Thr Thr Ile Leu	Thr Lys Leu
5435	5440	5445

Lys Ala	Lys Thr	Asp Asn Val	Val Gln Ala	Lys Thr	Asp Gln Lys
5450		5455		5460	
Val Leu	Gly Glu	Glu Leu Asp	Gly Cys Asn	Ser Lys	Leu Met Glu
5465		5470		5475	
Leu Asp	Ala Ala	Val Gln Lys	Phe Leu Glu	Gln Asn	Gly Gln Leu
5480		5485		5490	
Gly Lys	Pro Leu	Ala Lys Lys	Ile Gly Lys	Leu Thr	Glu Leu His
5495		5500		5505	
Gln Gln	Thr Ile	Arg Gln Ala	Glu Asn Arg	Leu Ser	Lys Leu Asn
5510		5515		5520	
Gln Ala	Ala Ser	His Leu Glu	Glu Tyr Asn	Glu Met	Leu Glu Leu
5525		5530		5535	
Ile Leu	Lys Trp	Ile Glu Lys	Ala Lys Val	Leu Ala	His Gly Thr
5540		5545		5550	
Ile Ala	Trp Asn	Ser Ala Ser	Gln Leu Arg	Glu Gln	Tyr Ile Leu
5555		5560		5565	
His Gln	Thr Leu	Leu Glu Glu	Ser Lys Glu	Ile Asp	Ser Glu Leu
5570		5575		5580	
Glu Ala	Met Thr	Glu Lys Leu	Gln Tyr Leu	Thr Ser	Val Tyr Cys
5585		5590		5595	
Thr Glu	Lys Met	Ser Gln Gln	Val Ala Glu	Leu Gly	Arg Glu Thr
5600		5605		5610	
Glu Glu	Leu Arg	Gln Met Ile	Lys Ile Arg	Leu Gln	Asn Leu Gln
5615		5620		5625	
Asp Ala	Ala Lys	Asp Met Lys	Lys Phe Glu	Ala Glu	Leu Lys Lys
5630		5635		5640	
Leu Gln	Ala Ala	Leu Glu Gln	Ala Gln Ala	Thr Leu	Thr Ser Pro
5645		5650		5655	
Glu Val	Gly Arg	Leu Ser Leu	Lys Glu Gln	Leu Ser	His Arg Gln
5660		5665		5670	
His Leu	Leu Ser	Glu Met Glu	Ser Leu Lys	Pro Lys	Val Gln Ala

5675	5680	5685
Val Gln Leu Cys Gln Ser Ala	Leu Arg Ile Pro Glu	Asp Val Val
5690	5695	5700
Ala Ser Leu Pro Leu Cys His	Ala Ala Leu Arg Leu	Gln Glu Glu
5705	5710	5715
Ala Ser Arg Leu Gln His Thr	Ala Ile Gln Gln Cys	Asn Ile Met
5720	5725	5730
Gln Glu Ala Val Val Gln Tyr	Glu Gln Tyr Glu Gln	Glu Met Lys
5735	5740	5745
His Leu Gln Gln Leu Ile Glu	Gly Ala His Arg Glu	Ile Glu Asp
5750	5755	5760
Lys Pro Val Ala Thr Ser Asn	Ile Gln Glu Leu Gln	Ala Gln Ile
5765	5770	5775
Ser Arg His Glu Glu Leu Ala	Gln Lys Ile Lys Gly	Tyr Gln Glu
5780	5785	5790
Gln Ile Ala Ser Leu Asn Ser	Lys Cys Lys Met Leu	Thr Met Lys
5795	5800	5805
Ala Lys His Ala Thr Met Leu	Leu Thr Val Thr Glu	Val Glu Gly
5810	5815	5820
Leu Ala Glu Gly Thr Glu Asp	Leu Asp Gly Glu Leu	Leu Pro Thr
5825	5830	5835
Pro Ser Ala His Pro Ser Val	Val Met Met Thr Ala	Gly Arg Cys
5840	5845	5850
His Thr Leu Leu Ser Pro Val	Thr Glu Glu Ser Gly	Glu Glu Gly
5855	5860	5865
Thr Asn Ser Glu Ile Ser Ser	Pro Pro Ala Cys Arg	Ser Pro Ser
5870	5875	5880
Pro Val Ala Asn Thr Asp Ala	Ser Val Asn Gln Asp	Ile Ala Tyr
5885	5890	5895
Tyr Gln Ala Leu Ser Ala Glu	Arg Leu Gln Thr Asp	Ala Ala Lys
5900	5905	5910

Ile His Pro Ser Thr Ser Ala Ser Gln Glu Phe Tyr Glu Pro Gly
5915 5920 5925

Leu Glu Pro Ser Ala Thr Ala Lys Leu Gly Asp Leu Gln Arg Ser
5930 5935 5940

Trp Glu Thr Leu Lys Asn Val Ile Ser Glu Lys Gln Arg Thr Leu
5945 5950 5955

Tyr Glu Ala Leu Glu Arg Gln Gln Lys Tyr Gln Asp Ser Leu Gln
5960 5965 5970

Ser Ile Ser Thr Lys Met Glu Ala Ile Glu Leu Lys Leu Ser Glu
5975 5980 5985

Ser Pro Glu Pro Gly Arg Ser Pro Glu Ser Gln Met Ala Glu His
5990 5995 6000

Gln Ala Leu Met Asp Glu Ile Leu Met Leu Gln Asp Glu Ile Asn
6005 6010 6015

Glu Leu Gln Ser Ser Leu Ala Glu Glu Leu Val Ser Glu Ser Cys
6020 6025 6030

Glu Ala Asp Pro Ala Glu Gln Leu Ala Leu Gln Ser Thr Leu Thr
6035 6040 6045

Val Leu Ala Glu Arg Met Ser Thr Ile Arg Met Lys Ala Ser Gly
6050 6055 6060

Lys Arg Gln Leu Leu Glu Glu Lys Leu Asn Asp Gln Leu Glu Glu
6065 6070 6075

Gln Arg Gln Glu Gln Ala Leu Gln Arg Tyr Arg Cys Glu Ala Asp
6080 6085 6090

Glu Leu Asp Ser Trp Leu Leu Ser Thr Lys Ala Thr Leu Asp Thr
6095 6100 6105

Ala Leu Ser Pro Pro Lys Glu Pro Met Asp Met Glu Ala Gln Leu
6110 6115 6120

Met Asp Cys Gln Asn Met Leu Val Glu Ile Glu Gln Lys Val Val
6125 6130 6135

Ala Leu Ser Glu Leu Ser Val His Asn Glu Asn Leu Leu Leu Glu

6140	6145	6150
Gly Lys Ala His Thr Lys Asp	Glu Ala Glu Gln Leu	Ala Gly Lys
6155	6160	6165
Leu Arg Arg Leu Lys Gly Ser	Leu Leu Glu Leu Gln	Arg Ala Leu
6170	6175	6180
His Asp Lys Gln Leu Asn Met	Gln Gly Thr Ala Gln	Glu Lys Glu
6185	6190	6195
Glu Ser Asp Val Asp Leu Thr	Ala Thr Gln Ser Pro	Gly Val Gln
6200	6205	6210
Glu Trp Leu Ala Gln Ala Arg	Thr Thr Trp Thr Gln	Gln Arg Gln
6215	6220	6225
Ser Ser Leu Gln Gln Gln Lys	Glu Leu Glu Gln Glu	Leu Ala Glu
6230	6235	6240
Gln Lys Ser Leu Leu Arg Ser	Val Ala Ser Arg Gly	Glu Glu Ile
6245	6250	6255
Leu Ile Gln His Ser Ala Ala	Glu Thr Ser Gly Asp	Ala Gly Glu
6260	6265	6270
Lys Pro Asp Val Leu Ser Gln	Glu Leu Gly Met Glu	Gly Glu Lys
6275	6280	6285
Ser Ser Ala Glu Asp Gln Met	Arg Met Lys Trp Glu	Ser Leu His
6290	6295	6300
Gln Glu Phe Ser Thr Lys Gln	Lys Leu Leu Gln Asn	Val Leu Glu
6305	6310	6315
Gln Glu Gln Glu Gln Val Leu	Tyr Ser Arg Pro Asn	Arg Leu Leu
6320	6325	6330
Ser Gly Val Pro Leu Tyr Lys	Gly Asp Val Pro Thr	Gln Asp Lys
6335	6340	6345
Ser Ala Val Thr Ser Leu Leu	Asp Gly Leu Asn Gln	Ala Phe Glu
6350	6355	6360
Glu Val Ser Ser Gln Ser Gly	Gly Ala Lys Arg Gln	Ser Ile His
6365	6370	6375

Leu Glu	Gln Lys	Leu Tyr	Asp Gly	Val Ser	Ala Thr	Ser Thr	Trp
6380			6385			6390	
Leu Asp	Asp Val	Glu Glu	Arg Leu	Phe Val	Ala Thr	Ala Leu	Leu
6395			6400			6405	
Pro Glu	Glu Thr	Glu Thr	Cys Leu	Phe Asn	Gln Glu	Ile Leu	Ala
6410			6415			6420	
Lys Asp	Ile Lys	Glu Met	Ser Glu	Glu Met	Asp Lys	Asn Lys	Asn
6425			6430			6435	
Leu Phe	Ser Gln	Ala Phe	Pro Glu	Asn Gly	Asp Asn	Arg Asp	Val
6440			6445			6450	
Ile Glu	Asp Thr	Leu Gly	Cys Leu	Leu Gly	Arg Leu	Ser Leu	Leu
6455			6460			6465	
Asp Ser	Val Val	Asn Gln	Arg Cys	His Gln	Met Lys	Glu Arg	Leu
6470			6475			6480	
Gln Gln	Ile Leu	Asn Phe	Gln Asn	Asp Leu	Lys Val	Leu Phe	Thr
6485			6490			6495	
Ser Leu	Ala Asp	Asn Lys	Tyr Ile	Ile Leu	Gln Lys	Leu Ala	Asn
6500			6505			6510	
Val Phe	Glu Gln	Pro Val	Ala Glu	Gln Ile	Glu Ala	Ile Gln	Gln
6515			6520			6525	
Ala Glu	Asp Gly	Leu Lys	Glu Phe	Asp Ala	Gly Ile	Ile Glu	Leu
6530			6535			6540	
Lys Arg	Arg Gly	Asp Lys	Leu Gln	Val Glu	Gln Pro	Ser Met	Gln
6545			6550			6555	
Glu Leu	Ser Lys	Leu Gln	Asp Met	Tyr Asp	Glu Leu	Met Met	Ile
6560			6565			6570	
Ile Gly	Ser Arg	Arg Ser	Gly Leu	Asn Gln	Asn Leu	Thr Leu	Lys
6575			6580			6585	
Ser Gln	Tyr Glu	Arg Ala	Leu Gln	Asp Leu	Ala Asp	Leu Leu	Glu
6590			6595			6600	
Thr Gly	Gln Glu	Lys Met	Ala Gly	Asp Gln	Lys Ile	Ile Val	Ser

6605	6610	6615
Ser Lys Glu Glu Ile Gln Gln	Leu Leu Asp Lys His	Lys Glu Tyr
6620	6625	6630
Phe Gln Gly Leu Glu Ser His	Met Ile Leu Thr Glu	Thr Leu Phe
6635	6640	6645
Arg Lys Ile Ile Ser Phe Ala	Val Gln Lys Glu Thr	Gln Phe His
6650	6655	6660
Thr Glu Leu Met Ala Gln Ala	Ser Ala Val Leu Lys	Arg Ala His
6665	6670	6675
Lys Arg Gly Val Glu Leu Glu	Tyr Ile Leu Glu Thr	Trp Ser His
6680	6685	6690
Leu Asp Glu Asp Gln Gln Glu	Leu Ser Arg Gln Leu	Glu Val Val
6695	6700	6705
Glu Ser Ser Ile Pro Ser Val	Gly Leu Val Glu Glu	Asn Glu Asp
6710	6715	6720
Arg Leu Ile Asp Arg Ile Thr	Leu Tyr Gln His Leu	Lys Ser Ser
6725	6730	6735
Leu Asn Glu Tyr Gln Pro Lys	Leu Tyr Gln Val Leu	Asp Asp Gly
6740	6745	6750
Lys Arg Leu Leu Ile Ser Ile	Ser Cys Ser Asp Leu	Glu Ser Gln
6755	6760	6765
Leu Asn Gln Leu Gly Glu Cys	Trp Leu Ser Asn Thr	Asn Lys Met
6770	6775	6780
Ser Lys Glu Leu His Arg Leu	Glu Thr Ile Leu Lys	His Trp Thr
6785	6790	6795
Arg Tyr Gln Ser Glu Ser Ala	Asp Leu Ile His Trp	Leu Gln Ser
6800	6805	6810
Ala Lys Asp Arg Leu Glu Phe	Trp Thr Gln Gln Ser	Val Thr Val
6815	6820	6825
Pro Gln Glu Leu Glu Met Val	Arg Asp His Leu Asn	Ala Phe Leu
6830	6835	6840

Glu Phe Ser Lys Glu Val Asp Ala Gln Ser Ser Leu Lys Ser Ser		
6845	6850	6855
Val Leu Ser Thr Gly Asn Gln Leu Leu Arg Leu Lys Lys Val Asp		
6860	6865	6870
Thr Ala Thr Leu Arg Ser Glu Leu Ser Arg Ile Asp Ser Gln Trp		
6875	6880	6885
Thr Asp Leu Leu Thr Asn Ile Pro Ala Val Gln Glu Lys Leu His		
6890	6895	6900
Gln Leu Gln Met Asp Lys Leu Pro Ser Arg His Ala Ile Ser Glu		
6905	6910	6915
Val Met Ser Trp Ile Ser Leu Met Glu Asn Val Ile Gln Lys Asp		
6920	6925	6930
Glu Asp Asn Ile Lys Asn Ser Ile Gly Tyr Lys Ala Ile His Glu		
6935	6940	6945
Tyr Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Phe Lys Ile Asp Ile Asn Cys Lys		
6950	6955	6960
Gln Leu Thr Val Asp Phe Val Asn Gln Ser Val Leu Gln Ile Ser		
6965	6970	6975
Ser Gln Asp Val Glu Ser Lys Arg Ser Asp Lys Thr Asp Phe Ala		
6980	6985	6990
Glu Gln Leu Gly Ala Met Asn Lys Ser Trp Gln Ile Leu Gln Gly		
6995	7000	7005
Leu Val Thr Glu Lys Ile Gln Leu Leu Glu Gly Leu Leu Glu Ser		
7010	7015	7020
Trp Ser Glu Tyr Glu Asn Asn Val Gln Cys Leu Lys Thr Trp Phe		
7025	7030	7035
Glu Thr Gln Glu Lys Arg Leu Lys Gln Gln His Arg Ile Gly Asp		
7040	7045	7050
Gln Ala Ser Val Gln Asn Ala Leu Lys Asp Cys Gln Asp Leu Glu		
7055	7060	7065
Asp Leu Ile Lys Ala Lys Glu Lys Glu Val Glu Lys Ile Glu Gln		

7070	7075	7080
Asn Gly Leu Ala Leu Ile Gln	Asn Lys Lys Glu Asp	Val Ser Ser
7085	7090	7095
Ile Val Met Ser Thr Leu Arg	Glu Leu Gly Gln Thr	Trp Ala Asn
7100	7105	7110
Leu Asp His Met Val Gly Gln	Leu Lys Ile Leu Leu	Lys Ser Val
7115	7120	7125
Leu Asp Gln Trp Ser Ser His	Lys Val Ala Phe Asp	Lys Ile Asn
7130	7135	7140
Ser Tyr Leu Met Glu Ala Arg	Tyr Ser Leu Ser Arg	Phe Arg Leu
7145	7150	7155
Leu Thr Gly Ser Leu Glu Ala	Val Gln Val Gln Val	Asp Asn Leu
7160	7165	7170
Gln Asn Leu Gln Asp Asp Leu	Glu Lys Gln Glu Arg	Ser Leu Gln
7175	7180	7185
Lys Phe Gly Ser Ile Thr Asn	Gln Leu Leu Lys Glu	Cys His Pro
7190	7195	7200
Pro Val Thr Glu Thr Leu Thr	Asn Thr Leu Lys Glu	Val Asn Met
7205	7210	7215
Arg Trp Asn Asn Leu Leu Glu	Glu Ile Ala Glu Gln	Leu Gln Ser
7220	7225	7230
Ser Lys Ala Leu Leu Gln Leu	Trp Gln Arg Tyr Lys	Asp Tyr Ser
7235	7240	7245
Lys Gln Cys Ala Ser Thr Val	Gln Gln Gln Glu Asp	Arg Thr Asn
7250	7255	7260
Glu Leu Leu Lys Ala Ala Thr	Asn Lys Asp Ile Ala	Asp Asp Glu
7265	7270	7275
Val Ala Thr Trp Ile Gln Asp	Cys Asn Asp Leu Leu	Lys Gly Leu
7280	7285	7290
Gly Thr Val Lys Asp Ser Leu	Phe Phe Leu His Glu	Leu Gly Glu
7295	7300	7305

Gln Leu Lys Gln Gln Val Asp	Ala Ser Ala Ala Ser	Ala Ile Gln
7310	7315	7320
Ser Asp Gln Leu Ser Leu Ser	Gln His Leu Cys Ala	Leu Glu Gln
7325	7330	7335
Ala Leu Cys Lys Gln Gln Thr	Ser Leu Gln Ala Gly	Val Leu Asp
7340	7345	7350
Tyr Glu Thr Phe Ala Lys Ser	Leu Glu Ala Leu Glu	Ala Trp Ile
7355	7360	7365
Val Glu Ala Glu Glu Ile Leu	Gln Gly Gln Asp Pro	Ser His Ser
7370	7375	7380
Ser Asp Leu Ser Thr Ile Gln	Glu Arg Met Glu Glu	Leu Lys Gly
7385	7390	7395
Gln Met Leu Lys Phe Ser Ser	Met Ala Pro Asp Leu	Asp Arg Leu
7400	7405	7410
Asn Glu Leu Gly Tyr Arg Leu	Pro Leu Asn Asp Lys	Glu Ile Lys
7415	7420	7425
Arg Met Gln Asn Leu Asn Arg	His Trp Ser Leu Ile	Ser Ser Gln
7430	7435	7440
Thr Thr Glu Arg Phe Ser Lys	Leu Gln Ser Phe Leu	Leu Gln His
7445	7450	7455
Gln Thr Phe Leu Glu Lys Cys	Glu Thr Trp Met Glu	Phe Leu Val
7460	7465	7470
Gln Thr Glu Gln Lys Leu Ala	Val Glu Ile Ser Gly	Asn Tyr Gln
7475	7480	7485
His Leu Leu Glu Gln Gln Arg	Ala His Glu Leu Phe	Gln Ala Glu
7490	7495	7500
Met Phe Ser Arg Gln Gln Ile	Leu His Ser Ile Ile	Ile Asp Gly
7505	7510	7515
Gln Arg Leu Leu Glu Gln Gly	Gln Val Asp Asp Arg	Asp Glu Phe
7520	7525	7530
Asn Leu Lys Leu Thr Leu Leu	Ser Asn Gln Trp Gln	Gly Val Ile

7535	7540	7545
Arg Arg Ala Gln Gln Arg Arg Gly Ile Ile Asp Ser Gln Ile Arg		
7550	7555	7560
Gln Trp Gln Arg Tyr Arg Glu Met Ala Glu Lys Leu Arg Lys Trp		
7565	7570	7575
Leu Val Glu Val Ser Tyr Leu Pro Met Ser Gly Leu Gly Ser Val		
7580	7585	7590
Pro Ile Pro Leu Gln Gln Ala Arg Thr Leu Phe Asp Glu Val Gln		
7595	7600	7605
Phe Lys Glu Lys Val Phe Leu Arg Gln Gln Gly Ser Tyr Ile Leu		
7610	7615	7620
Thr Val Glu Ala Gly Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala Asp Ser Gly		
7625	7630	7635
Ala Glu Ala Ala Leu Gln Ala Glu Leu Ala Glu Ile Gln Glu Lys		
7640	7645	7650
Trp Lys Ser Ala Ser Met Arg Leu Glu Glu Gln Lys Lys Lys Leu		
7655	7660	7665
Ala Phe Leu Leu Lys Asp Trp Glu Lys Cys Glu Lys Gly Ile Ala		
7670	7675	7680
Asp Ser Leu Glu Lys Leu Arg Thr Phe Lys Lys Lys Leu Ser Gln		
7685	7690	7695
Ser Leu Pro Asp His His Glu Glu Leu His Ala Glu Gln Met Arg		
7700	7705	7710
Cys Lys Glu Leu Glu Asn Ala Val Gly Ser Trp Thr Asp Asp Leu		
7715	7720	7725
Thr Gln Leu Ser Leu Leu Lys Asp Thr Leu Ser Ala Tyr Ile Ser		
7730	7735	7740
Ala Asp Asp Ile Ser Ile Leu Asn Glu Arg Val Glu Leu Leu Gln		
7745	7750	7755
Arg Gln Trp Glu Glu Leu Cys His Gln Leu Ser Leu Arg Arg Gln		
7760	7765	7770

Gln Ile Gly Glu Arg Leu Asn	Glu Trp Ala Val Phe	Ser Glu Lys
7775	7780	7785
Asn Lys Glu Leu Cys Glu Trp	Leu Thr Gln Met Glu	Ser Lys Val
7790	7795	7800
Ser Gln Asn Gly Asp Ile Leu	Ile Glu Glu Met Ile	Glu Lys Leu
7805	7810	7815
Lys Lys Asp Tyr Gln Glu Glu	Ile Ala Ile Ala Gln	Glu Asn Lys
7820	7825	7830
Ile Gln Leu Gln Gln Met Gly	Glu Arg Leu Ala Lys	Ala Ser His
7835	7840	7845
Glu Ser Lys Ala Ser Glu Ile	Glu Tyr Lys Leu Gly	Lys Val Asn
7850	7855	7860
Asp Arg Trp Gln His Leu Leu	Asp Leu Ile Ala Ala	Arg Val Lys
7865	7870	7875
Lys Leu Lys Glu Thr Leu Val	Ala Val Gln Gln Leu	Asp Lys Asn
7880	7885	7890
Met Ser Ser Leu Arg Thr Trp	Leu Ala His Ile Glu	Ser Glu Leu
7895	7900	7905
Ala Lys Pro Ile Val Tyr Asp	Ser Cys Asn Ser Glu	Glu Ile Gln
7910	7915	7920
Arg Lys Leu Asn Glu Gln Gln	Glu Leu Gln Arg Asp	Ile Glu Lys
7925	7930	7935
His Ser Thr Gly Val Ala Ser	Val Leu Asn Leu Cys	Glu Val Leu
7940	7945	7950
Leu His Asp Cys Asp Ala Cys	Ala Thr Asp Ala Glu	Cys Asp Ser
7955	7960	7965
Ile Gln Gln Ala Thr Arg Asn	Leu Asp Arg Arg Trp	Arg Asn Ile
7970	7975	7980
Cys Ala Met Ser Met Glu Arg	Arg Leu Lys Ile Glu	Glu Thr Trp
7985	7990	7995
Arg Leu Trp Gln Lys Phe Leu	Asp Asp Tyr Ser Arg	Phe Glu Asp

8000	8005	8010
Trp Leu Lys Ser Ser Glu Arg Thr Ala Ala Phe Pro Ser Ser Ser		
8015	8020	8025
Gly Val Ile Tyr Thr Val Ala Lys Glu Glu Leu Lys Lys Phe Glu		
8030	8035	8040
Ala Phe Gln Arg Gln Val His Glu Cys Leu Thr Gln Leu Glu Leu		
8045	8050	8055
Ile Asn Lys Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Arg Glu Asn Arg Thr Asp		
8060	8065	8070
Ser Ala Cys Ser Leu Lys Gln Met Val His Glu Gly Asn Gln Arg		
8075	8080	8085
Trp Asp Asn Leu Gln Lys Arg Val Thr Ser Ile Leu Arg Arg Leu		
8090	8095	8100
Lys His Phe Ile Gly Gln Arg Glu Glu Phe Glu Thr Ala Arg Asp		
8105	8110	8115
Ser Ile Leu Val Trp Leu Thr Glu Met Asp Leu Gln Leu Thr Asn		
8120	8125	8130
Ile Glu His Phe Ser Glu Cys Asp Val Gln Ala Lys Ile Lys Gln		
8135	8140	8145
Leu Lys Ala Phe Gln Gln Glu Ile Ser Leu Asn His Asn Lys Ile		
8150	8155	8160
Glu Gln Ile Ile Ala Gln Gly Glu Gln Leu Ile Glu Lys Ser Glu		
8165	8170	8175
Pro Leu Asp Ala Ala Ile Ile Glu Glu Glu Leu Asp Glu Leu Arg		
8180	8185	8190
Arg Tyr Cys Gln Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Arg Tyr His Lys		
8195	8200	8205
Lys Leu Ile Arg Leu Pro Leu Pro Asp Asp Glu His Asp Leu Ser		
8210	8215	8220
Asp Arg Glu Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Ala Leu Ser Asp Leu		
8225	8230	8235

His Trp	His Asp Arg Ser Ala	Asp Ser Leu Leu Ser	Pro Gln Pro
8240	8245	8250	
Ser Ser	Asn Leu Ser Leu Ser	Leu Ala Gln Pro Leu	Arg Ser Glu
8255	8260	8265	
Arg Ser	Gly Arg Asp Thr Pro	Ala Ser Val Asp Ser	Ile Pro Leu
8270	8275	8280	
Glu Trp	Asp His Asp Tyr Asp	Leu Ser Arg Asp Leu	Glu Ser Ala
8285	8290	8295	
Met Ser	Arg Ala Leu Pro Ser	Glu Asp Glu Glu Gly	Gln Asp Asp
8300	8305	8310	
Lys Asp	Phe Tyr Leu Arg Gly	Ala Val Gly Leu Ser	Gly Asp His
8315	8320	8325	
Ser Ala	Leu Glu Ser Gln Ile	Arg Gln Leu Gly Lys	Ala Leu Asp
8330	8335	8340	
Asp Ser	Arg Phe Gln Ile Gln	Gln Thr Glu Asn Ile	Ile Arg Ser
8345	8350	8355	
Lys Thr	Pro Thr Gly Pro Glu	Leu Asp Thr Ser Tyr	Lys Gly Tyr
8360	8365	8370	
Met Lys	Leu Leu Gly Glu Cys	Ser Ser Ser Ile Asp	Ser Val Lys
8375	8380	8385	
Arg Leu	Glu His Lys Leu Lys	Glu Glu Glu Glu Ser	Leu Pro Gly
8390	8395	8400	
Phe Val	Asn Leu His Ser Thr	Glu Thr Gln Thr Ala	Gly Val Ile
8405	8410	8415	
Asp Arg	Trp Glu Leu Leu Gln	Ala Gln Ala Leu Ser	Lys Glu Leu
8420	8425	8430	
Arg Met	Lys Gln Asn Leu Gln	Lys Trp Gln Gln Phe	Asn Ser Asp
8435	8440	8445	
Leu Asn	Ser Ile Trp Ala Trp	Leu Gly Asp Thr Glu	Glu Glu Leu
8450	8455	8460	
Glu Gln	Leu Gln Arg Leu Glu	Leu Ser Thr Asp Ile	Gln Thr Ile

8465	8470	8475
Glu Leu Gln Ile Lys Lys Leu Lys Glu Leu Gln Lys Ala Val Asp		
8480	8485	8490
His Arg Lys Ala Ile Ile Leu Ser Ile Asn Leu Cys Ser Pro Glu		
8495	8500	8505
Phe Thr Gln Ala Asp Ser Lys Glu Ser Arg Asp Leu Gln Asp Arg		
8510	8515	8520
Leu Ser Gln Met Asn Gly Arg Trp Asp Arg Val Cys Ser Leu Leu		
8525	8530	8535
Glu Glu Trp Arg Gly Leu Leu Gln Asp Ala Leu Met Gln Cys Gln		
8540	8545	8550
Gly Phe His Glu Met Ser His Gly Leu Leu Leu Met Leu Glu Asn		
8555	8560	8565
Ile Asp Arg Arg Lys Asn Glu Ile Val Pro Ile Asp Ser Asn Leu		
8570	8575	8580
Asp Ala Glu Ile Leu Gln Asp His His Lys Gln Leu Met Gln Ile		
8585	8590	8595
Lys His Glu Leu Leu Glu Ser Gln Leu Arg Val Ala Ser Leu Gln		
8600	8605	8610
Asp Met Ser Cys Gln Leu Leu Val Asn Ala Glu Gly Thr Asp Cys		
8615	8620	8625
Leu Glu Ala Lys Glu Lys Val His Val Ile Gly Asn Arg Leu Lys		
8630	8635	8640
Leu Leu Leu Lys Glu Val Ser Arg His Ile Lys Glu Leu Glu Lys		
8645	8650	8655
Leu Leu Asp Val Ser Ser Ser Gln Gln Asp Leu Ser Ser Trp Ser		
8660	8665	8670
Ser Ala Asp Glu Leu Asp Thr Ser Gly Ser Val Ser Pro Thr Ser		
8675	8680	8685
Gly Arg Ser Thr Pro Asn Arg Gln Lys Thr Pro Arg Gly Lys Cys		
8690	8695	8700

Ser Leu Ser Gln Pro Gly Pro Ser Val Ser Ser Pro His Ser Arg
8705 8710 8715
Ser Thr Lys Gly Gly Ser Asp Ser Ser Leu Ser Glu Pro Gly Pro
8720 8725 8730
Gly Arg Ser Gly Arg Gly Phe Leu Phe Arg Val Leu Arg Ala Ala
8735 8740 8745

Leu Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Ala Cys
8750 8755 8760
Leu Val Pro Met Ser Glu Glu Asp Tyr Ser Cys Ala Leu Ser Asn
8765 8770 8775
Asn Phe Ala Arg Ser Phe His Pro Met Leu Arg Tyr Thr Asn Gly
8780 8785 8790

Pro Pro Pro Leu
8795

<210> 23

<211> 431

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Arg Arg Leu Arg Arg Leu Ala His Leu Val Leu Phe Cys Pro Phe

1 5 10 15
Ser Lys Arg Leu Gln Gly Arg Leu Pro Gly Leu Arg Val Arg Cys Ile
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Leu Gly Val Phe Ala Gly Ser Trp Leu Val Tyr Val
35 40 45
His Tyr Ser Ser Tyr Ser Glu Arg Cys Arg Gly His Val Cys Gln Val
50 55 60
Val Ile Cys Asp Gln Tyr Arg Lys Gly Ile Ile Ser Gly Ser Val Cys

65 70 75 80
Gln Asp Leu Cys Glu Leu His Met Val Glu Trp Arg Thr Cys Leu Ser
85 90 95
Val Ala Pro Gly Gln Gln Val Tyr Ser Gly Leu Trp Arg Asp Lys Asp

100	105	110	
Val Thr Ile Lys Cys Gly Ile Glu Glu Thr Leu Asp Ser Lys Ala Arg			
115	120	125	
Ser Asp Ala Ala Pro Arg Arg Glu Leu Val Leu Phe Asp Lys Pro Thr			
130	135	140	
Arg Gly Thr Ser Ile Lys Glu Phe Arg Glu Met Thr Leu Ser Phe Leu			
145	150	155	160
Lys Ala Asn Leu Gly Asp Leu Pro Ser Leu Pro Ala Leu Val Gly Gln			
165	170	175	
Val Leu Leu Met Ala Asp Phe Asn Lys Asp Asn Arg Val Ser Leu Ala			
180	185	190	
Glu Ala Lys Ser Val Trp Ala Leu Leu Gln Arg Asn Glu Phe Leu Leu			
195	200	205	
Leu Leu Ser Leu Gln Glu Lys Glu His Ala Ser Arg Leu Leu Gly Tyr			
210	215	220	
Cys Gly Asp Leu Tyr Leu Thr Glu Gly Val Pro His Gly Ala Trp His			
225	230	235	240
Ala Ala Ala Leu Pro Pro Leu Leu Arg Pro Leu Leu Pro Pro Ala Leu			
245	250	255	
Gln Gly Ala Leu Gln Gln Trp Leu Gly Pro Ala Trp Pro Trp Arg Ala			
260	265	270	
Lys Ile Ala Ile Gly Leu Leu Glu Phe Val Glu Glu Leu Phe His Gly			
275	280	285	
Ser Tyr Gly Thr Phe Tyr Met Cys Glu Thr Thr Leu Ala Asn Val Gly			
290	295	300	
Tyr Thr Ala Thr Tyr Asp Phe Lys Met Ala Asp Leu Gln Gln Val Ala			
305	310	315	320
Pro Glu Ala Thr Val Arg Arg Phe Leu Gln Gly Arg Arg Cys Glu His			
325	330	335	
Ser Thr Asp Cys Thr Tyr Gly Arg Asp Cys Arg Ala Pro Cys Asp Arg			
340	345	350	

Leu Met Arg Gln Cys Lys Gly Asp Leu Ile Gln Pro Asn Leu Ala Lys
 355 360 365
 Val Cys Ala Leu Leu Arg Gly Tyr Leu Leu Pro Gly Ala Pro Ala Asp
 370 375 380
 Leu Arg Glu Glu Leu Gly Thr Gln Leu Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ser

 385 390 395 400
 Gly Leu Ala Ser Gln Val Glu Ala His His Ser Leu Val Leu Ser His
 405 410 415
 Leu Lys Thr Leu Leu Trp Lys Lys Ile Ser Asn Thr Lys Tyr Ser
 420 425 430
 <210> 24
 <211> 441
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Met Gly Gly Pro Arg Ala Trp Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Leu Leu
 1 5 10 15

 Pro Gly Gly Gly Ala Ala Trp Ser Ile Gly Ala Ala Pro Phe Ser Gly
 20 25 30
 Arg Arg Asn Trp Cys Ser Tyr Val Val Thr Arg Thr Ile Ser Cys His
 35 40 45
 Val Gln Asn Gly Thr Tyr Leu Gln Arg Val Leu Gln Asn Cys Pro Trp
 50 55 60
 Pro Met Ser Cys Pro Gly Ser Ser Tyr Arg Thr Val Val Arg Pro Thr
 65 70 75 80

 Tyr Lys Val Met Tyr Lys Ile Val Thr Ala Arg Glu Trp Arg Cys Cys
 85 90 95
 Pro Gly His Ser Gly Val Ser Cys Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Leu
 100 105 110
 Glu Pro Met Trp Ser Gly Ser Thr Met Arg Arg Met Ala Leu Arg Pro
 115 120 125
 Thr Ala Phe Ser Gly Cys Leu Asn Cys Ser Lys Val Ser Glu Leu Thr

130	135	140	
Glu Arg Leu Lys Val Leu Glu Ala Lys Met Thr Met Leu Thr Val Ile			
145	150	155	160
Glu Gln Pro Val Pro Pro Thr Pro Ala Thr Pro Glu Asp Pro Ala Pro			
	165	170	175
Leu Trp Gly Pro Pro Pro Ala Gln Gly Ser Pro Gly Asp Gly Gly Leu			
	180	185	190
Gln Asp Gln Val Gly Ala Trp Gly Leu Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys			
195	200	205	
Gly Asp Ala Gly Ser Arg Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Pro Pro Gly			
210	215	220	
Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Ala Val Gly Thr			
225	230	235	240
Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro			
	245	250	255
Gly Pro Pro Ala Pro Val Gly Pro Pro His Ala Arg Ile Ser Gln His			
260	265	270	
Gly Asp Pro Leu Leu Ser Asn Thr Phe Thr Glu Thr Asn Asn His Trp			
275	280	285	
Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro			
290	295	300	
Pro Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Val Pro Gly Ser Pro Gly His Ile			
305	310	315	320
Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Ile Ser Gly His Pro Gly			
	325	330	335
Glu Lys Gly Glu Arg Gly Leu Arg Gly Glu Pro Gly Pro Gln Gly Ser			
340	345	350	
Ala Gly Gln Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Glu Lys			
355	360	365	
Ser His Trp Gly Glu Gly Leu His Gln Leu Arg Glu Ala Leu Lys Ile			
370	375	380	

Leu Ala Glu Arg Val Leu Ile Leu Glu Thr Met Ile Gly Leu Tyr Glu
385 390 395 400

Pro Glu Leu Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Gly Thr Gly Thr Pro Ser
405 410 415

Leu Leu Arg Gly Lys Arg Gly Gly His Ala Thr Asn Tyr Arg Ile Val
420 425 430

Ala Pro Arg Ser Arg Asp Glu Arg Gly
435 440

<210> 25

<211> 409

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala Glu
1 5 10 15

Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln Pro
20 25 30

Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser Pro
35 40 45

Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Pro
50 55 60

Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg Val
65 70 75 80

Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser Pro
85 90 95

Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly Ala
100 105 110

Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp Val
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser Pro
130 135 140

Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro Ala
 145 150 155 160
 Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala Pro
 165 170 175
 Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala Arg
 180 185 190
 Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu Gly
 195 200 205

 Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu Leu
 210 215 220
 Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu Asp
 225 230 235 240
 Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro Met
 245 250 255
 Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu Leu
 260 265 270

 Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly Ala
 275 280 285
 Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His Cys
 290 295 300
 Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala Phe
 305 310 315 320
 Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln Asp
 325 330 335

 Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala Trp
 340 345 350
 Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro Pro
 355 360 365
 Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys Gly
 370 375 380
 Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro Arg

385						390						395						400
Pro	Trp	Val	Cys	Ala	Lys	Gly	Thr	Gln										
405																		
<210>	26																	
<211>	904																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<400>	26																	
Met	Glu	Trp	Gly	Ser	Glu	Ser	Ala	Ala	Val	Arg	Arg	His	Arg	Val	Gly			
1				5				10				15						
Val	Glu	Arg	Arg	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Pro	Glu	Arg	Glu			
				20					25					30				
Ala	Arg	Ala	Gln	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Gly	Cys	Ser	Gly	Gly	Gly	Arg			
			35				40				45							
Thr	Arg	Lys	Arg	Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Arg	Gly	Ala			
		50				55				60								
Gly	Thr	Gly	Leu	Ser	Glu	Val	Arg	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Tyr			
65					70					75					80			
Leu	Ile	Ala	Leu	Arg	Thr	Leu	Val	Gln	Leu	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Val			
				85					90					95				
Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Gly	His	Arg	Gly	Glu	Phe	Asp	Ala	Leu	Gln	Ala			
				100					105					110				
Arg	Asp	Tyr	Leu	Glu	His	Ile	Thr	Ser	Ile	Gly	Pro	Arg	Thr	Thr	Gly			
			115				120				125							
Ser	Pro	Glu	Asn	Glu	Ile	Leu	Thr	Val	His	Tyr	Leu	Leu	Glu	Gln	Ile			
		130				135				140								
Lys	Leu	Ile	Glu	Val	Gln	Ser	Asn	Ser	Leu	His	Lys	Ile	Ser	Val	Asp			
145					150					155					160			
Val	Gln	Arg	Pro	Thr	Gly	Ser	Phe	Ser	Ile	Asp	Phe	Leu	Gly	Gly	Phe			
					165						170						175	

180 185 190
 Arg Asp Gly Ala Gln His Ala Val Leu Ala Asn Cys His Phe Asp Ser
 195 200 205
 Val Ala Asn Ser Pro Gly Ala Ser Asp Asp Ala Val Ser Cys Ser Val
 210 215 220
 Met Leu Glu Val Leu Arg Val Leu Ser Thr Ser Ser Glu Ala Leu His
 225 230 235 240

His Ala Val Ile Phe Leu Phe Asn Gly Ala Glu Glu Asn Val Leu Gln
 245 250 255
 Ala Ser His Gly Phe Ile Thr Gln His Pro Trp Ala Ser Leu Ile Arg
 260 265 270
 Ala Phe Ile Asn Leu Glu Ala Ala Gly Val Gly Gly Lys Glu Leu Val
 275 280 285
 Phe Gln Thr Gly Pro Glu Asn Pro Trp Leu Val Gln Ala Tyr Val Ser
 290 295 300

Ala Ala Lys His Pro Phe Ala Ser Val Val Ala Gln Glu Val Phe Gln
 305 310 315 320
 Ser Gly Ile Ile Pro Ser Asp Thr Asp Phe Arg Ile Tyr Arg Asp Phe
 325 330 335
 Gly Asn Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ala Phe Ile Glu Asn Gly Tyr Ile
 340 345 350
 Tyr His Thr Lys Tyr Asp Thr Ala Asp Arg Ile Leu Thr Asp Ser Ile
 355 360 365

Gln Arg Ala Gly Asp Asn Ile Leu Ala Val Leu Lys His Leu Ala Thr
 370 375 380
 Ser Asp Met Leu Ala Ala Ala Ser Lys Tyr Arg His Gly Asn Met Val
 385 390 395 400
 Phe Phe Asp Val Leu Gly Leu Phe Val Ile Ala Tyr Pro Ser Arg Ile
 405 410 415
 Gly Ser Ile Ile Asn Tyr Met Val Val Met Gly Val Val Leu Tyr Leu
 420 425 430

Gly Lys Lys Phe Leu Gln Pro Lys His Lys Thr Gly Asn Tyr Lys Lys
 435 440 445
 Asp Phe Leu Cys Gly Leu Gly Ile Thr Leu Ile Ser Trp Phe Thr Ser
 450 455 460
 Leu Val Thr Val Leu Ile Ile Ala Val Phe Ile Ser Leu Ile Gly Gln
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Trp Tyr Asn His Phe Tyr Val Ser Val Cys Leu Tyr Gly
 485 490 495

 Thr Ala Thr Val Ala Lys Ile Ile Leu Ile His Thr Leu Ala Lys Arg
 500 505 510
 Phe Tyr Tyr Met Asn Ala Ser Ala Gln Tyr Leu Gly Glu Val Phe Phe
 515 520 525
 Asp Ile Ser Leu Phe Val His Cys Cys Phe Leu Val Thr Leu Thr Tyr
 530 535 540
 Gln Gly Leu Cys Ser Ala Phe Ile Ser Ala Val Trp Val Ala Phe Pro
 545 550 555 560

 Leu Leu Thr Lys Leu Cys Val His Lys Asp Phe Lys Gln His Gly Ala
 565 570 575
 Gln Gly Lys Phe Ile Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Met Phe Ile Pro Tyr
 580 585 590
 Leu Tyr Ala Leu Tyr Leu Ile Trp Ala Val Phe Glu Met Phe Thr Pro
 595 600 605
 Ile Leu Gly Arg Ser Gly Ser Glu Ile Pro Pro Asp Val Val Leu Ala
 610 615 620

 Ser Ile Leu Ala Gly Cys Thr Met Ile Leu Ser Ser Tyr Phe Ile Asn
 625 630 635 640
 Phe Ile Tyr Leu Ala Lys Ser Thr Lys Lys Thr Met Leu Thr Leu Thr
 645 650 655
 Leu Val Cys Ala Ile Thr Phe Leu Leu Val Cys Ser Gly Thr Phe Phe
 660 665 670
 Pro Tyr Ser Ser Asn Pro Ala Asn Pro Lys Pro Lys Arg Val Phe Leu

675					680					685						
Gln	His	Met	Thr	Arg	Thr	Phe	His	Asp	Leu	Glu	Gly	Asn	Ala	Val	Lys	
690					695					700						
Arg	Asp	Ser	Gly	Ile	Trp	Ile	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr	Thr	Gly	Ile	Ser	
705					710					715					720	
His	Ile	Thr	Pro	His	Ile	Pro	Glu	Ile	Asn	Asp	Ser	Ile	Arg	Ala	His	
725					730					735						
Cys	Glu	Glu	Asn	Ala	Pro	Leu	Cys	Gly	Phe	Pro	Trp	Tyr	Leu	Pro	Val	
740					745					750						
His	Phe	Leu	Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Tyr	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Val	Ser	
755					760					765						
Pro	Arg	Asn	Pro	Pro	His	Phe	Arg	Leu	Ile	Ser	Lys	Glu	Gln	Thr	Pro	
770					775					780						
Trp	Asp	Ser	Ile	Lys	Leu	Thr	Phe	Glu	Ala	Thr	Gly	Pro	Ser	His	Met	
785					790					795					800	
Ser	Phe	Tyr	Val	Arg	Ala	His	Lys	Gly	Ser	Thr	Leu	Ser	Gln	Trp	Ser	
805					810					815						
Leu	Gly	Asn	Gly	Thr	Pro	Val	Thr	Ser	Lys	Gly	Gly	Asp	Tyr	Phe	Val	
820					825					830						
Phe	Tyr	Ser	His	Gly	Leu	Gln	Ala	Ser	Ala	Trp	Gln	Phe	Trp	Ile	Glu	
835					840					845						
Val	Gln	Val	Ser	Glu	Glu	His	Pro	Glu	Gly	Met	Val	Thr	Val	Ala	Ile	
850					855					860						
Ala	Ala	His	Tyr	Leu	Ser	Gly	Glu	Asp	Lys	Arg	Ser	Pro	Gln	Leu	Asp	
865					870					875					880	
Ala	Leu	Lys	Glu	Lys	Phe	Pro	Asp	Trp	Thr	Phe	Pro	Ser	Ala	Trp	Val	
885					890					895						
Cys	Thr	Tyr	Asp	Leu	Phe	Val	Phe									
900																

$\langle 210 \rangle$	27
$\langle 211 \rangle$	202

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Glu Arg Gly Ala Gly Ala Lys Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Phe Thr Cys Ala Gln Thr Asp Gly Arg Asn Gly Tyr

20 25 30

Thr Ala Val Ile Glu Val Thr Ser Gly Gly Pro Trp Gly Asp Trp Ala

35 40 45

Trp Pro Glu Met Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ala Ser Gly Phe Ser Leu

50 55 60

Lys Val Glu Pro Pro Gln Gly Ile Pro Gly Asp Asp Thr Ala Leu Asn

65 70 75 80

Gly Ile Arg Leu His Cys Ala Arg Gly Asn Val Leu Gly Asn Thr His

85 90 95

Val Val Glu Ser Gln Ser Gly Ser Trp Gly Glu Trp Ser Glu Pro Leu

100 105 110

Trp Cys Arg Gly Gly Ala Tyr Leu Val Ala Phe Ser Leu Arg Val Glu

115 120 125

Ala Pro Thr Thr Leu Gly Asp Asn Thr Ala Ala Asn Asn Val Arg Phe

130 135 140

Arg Cys Ser Asp Gly Glu Glu Leu Gln Gly Pro Gly Leu Ser Trp Gly

145 150 155 160

Asp Phe Gly Asp Trp Ser Asp His Cys Pro Lys Gly Ala Cys Gly Leu

165 170 175

Gln Thr Lys Ile Gln Gly Pro Arg Gly Leu Gly Asp Asp Thr Ala Leu

180 185 190

Asn Asp Ala Arg Leu Phe Cys Cys Arg Ser

195 200

<210> 28

<211> 147

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Gly Phe Ile Phe Ser Lys Ser Met Asn Glu Ser Met Lys Asn Gln
1 5 10 15

Lys Glu Phe Met Leu Met Asn Ala Arg Leu Gln Leu Glu Arg Gln Leu
20 25 30

Ile Met Gln Ser Glu Met Arg Glu Arg Gln Met Ala Met Gln Ile Ala
35 40 45

Trp Ser Arg Glu Phe Leu Lys Tyr Phe Gly Thr Phe Phe Gly Leu Ala
50 55 60

Ala Ile Ser Leu Thr Ala Gly Ala Ile Lys Lys Lys Lys Pro Ala Phe
65 70 75 80

Leu Val Pro Ile Val Pro Leu Ser Phe Ile Leu Thr Tyr Gln Tyr Asp
85 90 95

Leu Gly Tyr Gly Thr Leu Leu Glu Arg Met Lys Gly Glu Ala Glu Asp
100 105 110

Ile Leu Glu Thr Glu Lys Ser Lys Leu Gln Leu Pro Arg Gly Met Ile
115 120 125

Thr Phe Glu Ser Ile Glu Lys Ala Arg Lys Glu Gln Ser Arg Phe Phe
130 135 140

Ile Asp Lys

145

<210> 29

<211> 758

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Arg Lys Gln Gly Val Ser Ser Lys Arg Leu Gln Ser Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Gln Ser Lys Gly Arg Arg Gly Ala Ser Leu Ala Arg Glu Pro Glu
20 25 30

Val Glu Glu Glu Met Glu Lys Ser Ala Leu Gly Gly Gly Lys Leu Pro

35 40 45
 Arg Gly Ser Trp Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ile Gln Ser Leu Lys Glu

 50 55 60
 Arg Lys Gly Leu Glu Leu Glu Val Val Ala Lys Thr Phe Leu Leu Gly
 65 70 75 80
 Pro Phe Gln Phe Val Arg Asn Ser Leu Ala Gln Leu Arg Glu Lys Val
 85 90 95
 Gln Glu Leu Gln Ala Arg Arg Phe Ser Ser Arg Thr Thr Leu Gly Ile
 100 105 110
 Ala Val Phe Val Ala Ile Leu His Trp Leu His Leu Val Thr Leu Phe

 115 120 125
 Glu Asn Asp Arg His Phe Ser His Leu Ser Ser Leu Glu Arg Glu Met
 130 135 140
 Thr Phe Arg Thr Glu Met Gly Leu Tyr Tyr Ser Tyr Phe Lys Thr Ile
 145 150 155 160
 Ile Glu Ala Pro Ser Phe Leu Glu Gly Leu Trp Met Ile Met Asn Asp
 165 170 175
 Arg Leu Thr Glu Tyr Pro Leu Ile Ile Asn Ala Ile Lys Arg Phe His

 180 185 190
 Leu Tyr Pro Glu Val Ile Ile Ala Ser Trp Tyr Cys Thr Phe Met Gly
 195 200 205
 Ile Met Asn Leu Phe Gly Leu Glu Thr Lys Thr Cys Trp Asn Val Thr
 210 215 220
 Arg Ile Glu Pro Leu Asn Glu Val Gln Ser Cys Glu Gly Leu Gly Asp
 225 230 235 240
 Pro Ala Cys Phe Tyr Val Gly Val Ile Phe Ile Leu Asn Gly Leu Met

 245 250 255
 Met Gly Leu Phe Phe Met Tyr Gly Ala Tyr Leu Ser Gly Thr Gln Leu
 260 265 270
 Gly Gly Leu Ile Thr Val Leu Cys Phe Phe Phe Asn His Gly Glu Ala
 275 280 285

Thr Arg Val Met Trp Thr Pro Pro Leu Arg Glu Ser Phe Ser Tyr Pro
 290 295 300
 Phe Leu Val Leu Gln Met Cys Ile Leu Thr Leu Ile Leu Arg Thr Ser
 305 310 315 320
 Ser Asn Asp Arg Arg Pro Phe Ile Ala Leu Cys Leu Ser Asn Val Ala
 325 330 335
 Phe Met Leu Pro Trp Gln Phe Ala Gln Phe Ile Leu Phe Thr Gln Ile
 340 345 350
 Ala Ser Leu Phe Pro Met Tyr Val Val Gly Tyr Ile Glu Pro Ser Lys
 355 360 365
 Phe Gln Lys Ile Ile Tyr Met Asn Met Ile Ser Val Thr Leu Ser Phe
 370 375 380
 Ile Leu Met Phe Gly Asn Ser Met Tyr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
 385 390 395 400
 Ser Leu Leu Met Thr Trp Ala Ile Ile Leu Lys Arg Asn Glu Ile Gln
 405 410 415
 Lys Leu Gly Val Ser Lys Leu Asn Phe Trp Leu Ile Gln Gly Ser Ala
 420 425 430
 Trp Trp Cys Gly Thr Ile Ile Leu Lys Phe Leu Thr Ser Lys Ile Leu
 435 440 445
 Gly Val Ser Asp His Ile Arg Leu Ser Asp Leu Ile Ala Ala Arg Ile
 450 455 460
 Leu Arg Tyr Thr Asp Phe Asp Thr Leu Ile Tyr Thr Cys Ala Pro Glu
 465 470 475 480
 Phe Asp Phe Met Glu Lys Ala Thr Pro Leu Arg Tyr Thr Lys Thr Leu
 485 490 495
 Leu Leu Pro Val Val Met Val Ile Thr Cys Phe Ile Phe Lys Lys Thr
 500 505 510
 Val Arg Asp Ile Ser Tyr Val Leu Ala Thr Asn Ile Tyr Leu Arg Lys
 515 520 525
 Gln Leu Leu Glu His Ser Glu Leu Ala Phe His Thr Leu Gln Leu Leu

530 535 540
 Val Phe Thr Ala Leu Ala Ile Leu Ile Met Arg Leu Lys Met Phe Leu
 545 550 555 560
 Thr Pro His Met Cys Val Met Ala Ser Leu Ile Cys Ser Arg Gln Leu

 565 570 575
 Phe Gly Trp Leu Phe Arg Arg Val Arg Phe Glu Lys Val Ile Phe Gly
 580 585 590
 Ile Leu Thr Val Met Ser Ile Gln Gly Tyr Ala Asn Leu Arg Asn Gln
 595 600 605
 Trp Ser Ile Ile Gly Glu Phe Asn Asn Leu Pro Gln Glu Glu Leu Leu
 610 615 620
 Gln Trp Ile Lys Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Ala Val Phe Ala Gly Ala

 625 630 635 640
 Met Pro Thr Met Ala Ser Ile Lys Leu Ser Thr Leu His Pro Ile Val
 645 650 655
 Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ala Asp Leu Arg Ala Arg Thr Lys Ile
 660 665 670
 Val Tyr Ser Thr Tyr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Glu Val Arg Asp Lys
 675 680 685
 Leu Leu Glu Leu His Val Asn Tyr Tyr Val Leu Glu Glu Ala Trp Cys

 690 695 700
 Val Val Arg Thr Lys Pro Gly Cys Ser Met Leu Glu Ile Trp Asp Val
 705 710 715 720
 Glu Asp Pro Ser Asn Ala Ala Asn Pro Pro Leu Cys Ser Val Leu Leu
 725 730 735
 Glu Asp Ala Arg Pro Tyr Phe Thr Thr Val Phe Gln Asn Ser Val Tyr
 740 745 750
 Arg Val Leu Lys Val Asn
 755

<210> 30

<211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Ser Ala Asp Glu Leu Thr Phe His Glu Phe Glu Glu Ala Thr

1 5 10 15

Asn Leu Leu Ala Asp Thr Pro Asp Ala Ala Thr Thr Ser Arg Ser Asp

20 25 30

Gln Leu Thr Pro Gln Gly His Val Ala Val Ala Val Gly Ser Gly Gly

35 40 45

Ser Tyr Gly Ala Glu Asp Glu Val Glu Glu Glu Ser Asp Lys Ala Ala

50 55 60

Leu Leu Gln Glu Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gly Phe Trp Thr Phe

65 70 75 80

Ser Tyr Tyr Gln Ser Phe Phe Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Asp

85 90 95

Arg Ile Lys Gly Ser Leu Leu Pro Arg Pro Gly His Asn Phe Val Arg

100 105 110

His His Leu Arg Asn Arg Pro Asp Leu Tyr Gly Pro Phe Trp Ile Cys

115 120 125

Ala Thr Leu Ala Phe Val Leu Ala Val Thr Gly Asn Leu Thr Leu Val

130 135 140

Leu Ala Gln Arg Arg Asp Pro Ser Ile His Tyr Ser Pro Gln Phe His

145 150 155 160

Lys Val Thr Val Ala Gly Ile Ser Ile Tyr Cys Tyr Ala Trp Leu Val

165 170 175

Pro Leu Ala Leu Trp Gly Phe Leu Arg Trp Arg Lys Gly Val Gln Glu

180 185 190

Arg Met Gly Pro Tyr Thr Phe Leu Glu Thr Val Cys Ile Tyr Gly Tyr

195 200 205

Ser Leu Phe Val Phe Ile Pro Met Val Val Leu Trp Leu Ile Pro Val

210 215 220

Pro Trp Leu Gln Trp Leu Phe Gly Ala Leu Ala Leu Gly Leu Ser Ala

225 230 235 240
Ala Gly Leu Val Phe Thr Leu Trp Pro Val Val Arg Glu Asp Thr Arg

245 250 255
Leu Val Ala Thr Val Leu Leu Ser Val Val Val Leu Leu His Ala Leu

260 265 270
Leu Ala Met Gly Cys Lys Leu Tyr Phe Phe Gln Ser Leu Pro Pro Glu

275 280 285
Asn Val Ala Pro Pro Pro Gln Ile Thr Ser Leu Pro Ser Asn Ile Ala

290 295 300
Leu Ser Pro Thr Leu Pro Gln Ser Leu Ala Pro Ser

305 310 315
<210> 31
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31

Met Lys Phe Ile Leu Leu Trp Ala Leu Leu Asn Leu Thr Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Phe Asn Pro Asp Tyr Thr Val Ser Ser Thr Pro Pro Tyr Leu Val
20 25 30

Tyr Leu Lys Ser Asp Tyr Leu Pro Cys Ala Gly Val Leu Ile His Pro
35 40 45

Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Asn Leu Pro Lys Leu Arg Val
50 55 60

Ile Leu Gly Val Thr Ile Pro Ala Asp Ser Asn Glu Lys His Leu Gln
65 70 75 80

Val Ile Gly Tyr Glu Lys Met Ile His His Pro His Phe Ser Val Thr
85 90 95

Ser Ile Asp His Asp Ile Met Leu Ile Lys Leu Lys Thr Glu Ala Glu
100 105 110

Leu Asn Asp Tyr Val Lys Leu Ala Asn Leu Pro Tyr Gln Thr Ile Ser

115 120 125
 Glu Asn Thr Met Cys Ser Val Ser Thr Trp Ser Tyr Asn Val Cys Asp
 130 135 140
 Ile Tyr Lys Glu Pro Asp Ser Leu Gln Thr Val Asn Ile Ser Val Ile
 145 150 155 160
 Ser Lys Pro Gln Cys Arg Asp Ala Tyr Lys Thr Tyr Asn Ile Thr Glu
 165 170 175

 Asn Met Leu Cys Val Gly Ile Val Pro Gly Arg Arg Gln Pro Cys Lys
 180 185 190
 Glu Val Ser Ala Ala Pro Ala Ile Cys Asn Gly Met Leu Gln Gly Ile
 195 200 205
 Leu Ser Phe Ala Asp Gly Cys Val Leu Arg Ala Asp Val Gly Ile Tyr
 210 215 220
 Ala Lys Ile Phe Tyr Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Val Ile Gln Asn
 225 230 235 240

Asn

<210> 32

<211> 1172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ser Pro Asp Val Pro Leu Leu Asn Asp Tyr Lys Gln Asp Phe Phe
 1 5 10 15
 Leu Lys Arg Phe Pro Gln Thr Val Leu Gly Gly Pro Arg Phe Lys Leu
 20 25 30
 Gly Tyr Cys Ala Pro Pro Tyr Ile Tyr Val Asn Gln Ile Ile Leu Phe
 35 40 45
 Leu Met Pro Trp Val Trp Gly Gly Val Gly Thr Leu Leu Tyr Gln Leu

 50 55 60
 Gly Ile Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gly Leu Met
 65 70 75 80

Leu Phe Thr Ala Phe Val Ile Gln Phe Thr Ser Leu Tyr Ala Lys Asn
 85 90 95
 Lys Ser Thr Thr Val Glu Arg Ile Leu Thr Thr Asp Ile Leu Ala Glu
 100 105 110
 Glu Asp Glu His Glu Phe Thr Ser Cys Thr Gly Ala Glu Thr Val Lys
 115 120 125
 Phe Leu Ile Pro Gly Lys Lys Tyr Val Ala Asn Thr Val Phe His Ser
 130 135 140
 Ile Leu Ala Gly Leu Ala Cys Gly Leu Gly Thr Trp Tyr Leu Leu Pro
 145 150 155 160
 Asn Arg Ile Thr Leu Leu Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Thr Ala Leu Leu
 165 170 175
 Phe Phe Phe Gly Trp Met Thr Leu Cys Ile Ala Glu Tyr Ser Leu Ile
 180 185 190
 Val Asn Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Phe Gln Thr Gln Asp Thr Tyr
 195 200 205
 Glu Ile Ile Pro Leu Met Arg Pro Leu Tyr Ile Phe Phe Phe Val Ser
 210 215 220
 Val Asp Leu Ala His Arg Phe Val Val Asn Met Pro Ala Leu Glu His
 225 230 235 240
 Met Asn Gln Ile Leu His Ile Leu Phe Val Phe Leu Pro Phe Leu Trp
 245 250 255
 Ala Leu Gly Thr Leu Pro Pro Pro Asp Ala Leu Leu Leu Trp Ala Met
 260 265 270
 Glu Gln Val Leu Glu Phe Gly Leu Gly Gly Ser Ser Met Ser Thr His
 275 280 285
 Leu Arg Leu Leu Val Met Phe Ile Met Ser Ala Gly Thr Ala Ile Ala
 290 295 300
 Ser Tyr Phe Ile Pro Ser Thr Val Gly Val Val Leu Phe Met Thr Gly
 305 310 315 320
 Phe Gly Phe Leu Leu Ser Leu Asn Leu Ser Asp Met Gly His Lys Ile

325 330 335
 Gly Thr Lys Ser Lys Asp Leu Pro Ser Gly Pro Glu Lys His Phe Ser
 340 345 350
 Trp Lys Glu Cys Leu Phe Tyr Ile Ile Ile Leu Val Leu Ala Leu Leu
 355 360 365
 Glu Thr Ser Leu Leu His His Phe Ala Gly Phe Ser Gln Ile Ser Lys

 370 375 380
 Ser Asn Ser Gln Ala Ile Val Gly Tyr Gly Leu Met Ile Leu Leu Ile
 385 390 395 400
 Ile Leu Trp Ile Leu Arg Glu Ile Gln Ser Val Tyr Ile Ile Gly Ile
 405 410 415
 Phe Arg Asn Pro Phe Tyr Pro Lys Asp Val Gln Thr Val Thr Val Phe
 420 425 430
 Phe Glu Lys Gln Thr Arg Leu Met Lys Ile Gly Ile Val Arg Arg Ile

 435 440 445
 Leu Leu Thr Leu Val Ser Pro Phe Ala Met Ile Ala Phe Leu Ser Leu
 450 455 460
 Asp Ser Ser Leu Gln Gly Leu His Ser Val Ser Val Cys Ile Gly Phe
 465 470 475 480
 Thr Arg Ala Phe Arg Met Val Trp Gln Asn Thr Glu Asn Ala Leu Leu
 485 490 495
 Glu Thr Val Ile Val Ser Thr Val His Leu Ile Ser Ser Thr Asp Ile

 500 505 510
 Trp Trp Asn Arg Ser Leu Asp Thr Gly Leu Arg Leu Leu Leu Val Gly
 515 520 525
 Ile Ile Arg Asp Arg Leu Ile Gln Phe Ile Ser Lys Leu Gln Phe Ala
 530 535 540
 Val Thr Val Leu Leu Thr Ser Trp Thr Glu Lys Lys Gln Arg Arg Lys
 545 550 555 560
 Thr Thr Ala Thr Leu Cys Ile Leu Asn Ile Val Phe Ser Pro Phe Val

 565 570 575

Leu Val Ile Ile Val Phe Ser Thr Leu Leu Ser Ser Pro Leu Leu Pro
 580 585 590
 Leu Phe Thr Leu Pro Val Phe Leu Val Gly Phe Pro Arg Pro Ile Gln
 595 600 605
 Ser Trp Pro Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys Val Cys Ala Asp Thr
 610 615 620
 Val Tyr Tyr Tyr Gln Met Val Pro Arg Leu Thr Ala Val Leu Gln Thr

 625 630 635 640
 Ala Met Ala Ala Gly Ser Leu Gly Leu Leu Leu Pro Gly Ser His Tyr
 645 650 655
 Leu Gly Arg Phe Gln Asp Arg Leu Met Trp Ile Met Ile Leu Glu Cys
 660 665 670
 Gly Tyr Thr Tyr Cys Ser Ile Asn Ile Lys Gly Leu Glu Leu Gln Glu
 675 680 685
 Thr Ser Cys His Thr Ala Glu Ala Arg Arg Val Asp Glu Val Phe Glu

 690 695 700
 Asp Ala Phe Glu Gln Glu Tyr Thr Arg Val Cys Ser Leu Asn Glu His
 705 710 715 720
 Phe Gly Asn Val Leu Thr Pro Cys Thr Val Leu Pro Val Lys Leu Tyr
 725 730 735
 Ser Asp Ala Arg Asn Val Leu Ser Gly Ile Ile Asp Ser His Glu Asn
 740 745 750
 Leu Lys Glu Phe Lys Gly Asp Leu Ile Lys Val Leu Val Trp Ile Leu

 755 760 765
 Val Gln Tyr Cys Ser Lys Arg Pro Gly Met Lys Glu Asn Val His Asn
 770 775 780
 Thr Glu Asn Lys Gly Lys Ala Pro Leu Met Leu Pro Ala Leu Asn Thr
 785 790 795 800
 Leu Pro Pro Pro Lys Ser Pro Glu Asp Ile Asp Ser Leu Asn Ser Glu
 805 810 815
 Thr Phe Asn Asp Trp Ser Asp Asp Asn Ile Phe Asp Asp Glu Pro Thr

820	825	830	
Ile Lys Lys Val	Ile Glu Glu Lys His Gln Leu Lys Asp Leu Pro Gly		
835	840	845	
Thr Asn Leu Phe Ile Pro Gly Ser Val Glu Ser Gln Arg Val Gly Asp			
850	855	860	
His Ser Thr Gly Thr Val Pro Glu Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Val Leu			
865	870	875	880
Leu Gly Tyr Pro Ala Val Asp Lys Gly Lys Gln Glu Asp Met Pro Tyr			
885	890	895	
Ile Pro Leu Met Glu Phe Ser Cys Ser His Ser His Leu Val Cys Leu			
900	905	910	
Pro Ala Glu Trp Arg Thr Ser Cys Met Pro Ser Ser Lys Met Lys Glu			
915	920	925	
Met Ser Ser Leu Phe Pro Glu Asp Trp Tyr Gln Phe Val Leu Arg Gln			
930	935	940	
Leu Glu Cys Tyr His Ser Glu Glu Lys Ala Ser Asn Val Leu Glu Glu			
945	950	955	960
Ile Ala Lys Asp Lys Val Leu Lys Asp Phe Tyr Val His Thr Val Met			
965	970	975	
Thr Cys Tyr Phe Ser Leu Phe Gly Ile Asp Asn Met Ala Pro Ser Pro			
980	985	990	
Gly His Ile Leu Arg Val Tyr Gly Gly Val Leu Pro Trp Ser Val Ala			
995	1000	1005	
Leu Asp Trp Leu Thr Glu Lys Pro Glu Leu Phe Gln Leu Ala Leu			
1010	1015	1020	
Lys Ala Phe Arg Tyr Thr Leu Lys Leu Met Ile Asp Lys Ala Ser			
1025	1030	1035	
Leu Gly Pro Ile Glu Asp Phe Arg Glu Leu Ile Lys Tyr Leu Glu			
1040	1045	1050	
Glu Tyr Glu Arg Asp Trp Tyr Ile Gly Leu Val Ser Asp Glu Lys			
1055	1060	1065	

Trp Lys Glu Ala Ile Leu Gln Glu Lys Pro Tyr Leu Phe Ser Leu

1070 1075 1080
Gly Tyr Asp Ser Asn Met Gly Ile Tyr Thr Gly Arg Val Leu Ser

1085 1090 1095
Leu Gln Glu Leu Leu Ile Gln Val Gly Lys Leu Asn Pro Glu Ala

1100 1105 1110
Val Arg Gly Gln Trp Ala Asn Leu Ser Trp Glu Leu Leu Tyr Ala
1115 1120 1125

Thr Asn Asp Asp Glu Glu Arg Tyr Ser Ile Gln Ala His Pro Leu

1130 1135 1140
Leu Leu Arg Asn Leu Thr Val Gln Ala Ala Glu Pro Pro Leu Gly

1145 1150 1155
Tyr Pro Ile Tyr Ser Ser Lys Pro Leu His Ile His Leu Tyr
1160 1165 1170

<210> 33

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile

1 5 10 15

Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His

20 25 30

Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu

35 40 45

Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser

50 55 60

Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln

65 70 75 80

Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr

85 90 95

Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met
 100 105 110
 Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile
 115 120 125
 Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
 130 135 140

 Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
 145 150 155 160
 Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
 165 170 175
 Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys
 180 185 190
 Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
 195 200 205

 Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
 210 215 220
 Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
 225 230 235 240
 Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
 245 250 255
 Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
 260 265 270

 Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
 275 280 285
 Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
 290 295 300
 Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
 305 310 315 320
 Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
 325 330 335

 Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro

340 345

<210> 34

<211> 752

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ala Glu Pro Gln Ala Glu Ser Glu Pro Leu Leu Gly Gly Ala Arg

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Asp Trp Pro Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Arg Ser Ile

20 25 30

Gln Val Gly Pro Gly Ala Ala Ala Arg Trp Asp Leu Cys Ile Asp Gln

35 40 45

Ala Val Val Phe Ile Glu Asp Ala Ile Gln Tyr Arg Ser Ile Asn His

50 55 60

Arg Val Asp Ala Ser Ser Met Trp Leu Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ser Asn

65 70 75 80

Val Cys Gln Arg Thr Leu Ser Phe Thr Ile Phe Leu Ile Leu Phe Leu

85 90 95

Ala Phe Ile Glu Thr Pro Ser Ser Leu Thr Ser Thr Ala Asp Val Arg

100 105 110

Tyr Arg Ala Ala Pro Trp Glu Pro Pro Cys Gly Leu Thr Glu Ser Val

115 120 125

Glu Val Leu Cys Leu Leu Val Phe Ala Ala Asp Leu Ser Val Lys Gly

130 135 140

Tyr Leu Phe Gly Trp Ala His Phe Gln Lys Asn Leu Trp Leu Leu Gly

145 150 155 160

Tyr Leu Val Val Leu Val Val Ser Leu Val Asp Trp Thr Val Ser Leu

165 170 175

Ser Leu Val Cys His Glu Pro Leu Arg Ile Arg Arg Leu Leu Arg Pro

180 185 190

Phe Phe Leu Leu Gln Asn Ser Ser Met Met Lys Lys Thr Leu Lys Cys

195 200 205

Ile Arg Trp Ser Leu Pro Glu Met Ala Ser Val Gly Leu Leu Leu Ala
210 215 220

Ile His Leu Cys Leu Phe Thr Met Phe Gly Met Leu Leu Phe Ala Gly
225 230 235 240

Gly Lys Gln Asp Asp Gly Gln Asp Arg Glu Arg Leu Thr Tyr Phe Gln
245 250 255

Asn Leu Pro Glu Ser Leu Thr Ser Leu Leu Val Leu Leu Thr Thr Ala
260 265 270

Asn Asn Pro Asp Val Met Ile Pro Ala Tyr Ser Lys Asn Arg Ala Tyr
275 280 285

Ala Ile Phe Phe Ile Val Phe Thr Val Ile Gly Ser Leu Phe Leu Met
290 295 300

Asn Leu Leu Thr Ala Ile Ile Tyr Ser Gln Phe Arg Gly Tyr Leu Met
305 310 315 320

Lys Ser Leu Gln Thr Ser Leu Phe Arg Arg Arg Leu Gly Thr Arg Ala
325 330 335

Ala Phe Glu Val Leu Ser Ser Met Val Gly Glu Gly Gly Ala Phe Pro
340 345 350

Gln Ala Val Gly Val Lys Pro Gln Asn Leu Leu Gln Val Leu Gln Lys
355 360 365

Val Gln Leu Asp Ser Ser His Lys Gln Ala Met Met Glu Lys Val Arg
370 375 380

Ser Tyr Gly Ser Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Phe Gln Lys Leu Phe
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asp Arg Ser Val Val Lys Glu His Pro Pro Arg Pro Glu
405 410 415

Tyr Gln Ser Pro Phe Leu Gln Ser Ala Gln Phe Leu Phe Gly His Tyr
420 425 430

Tyr Phe Asp Tyr Leu Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ala Asn Leu Val Ser
435 440 445

Ile Cys Val Phe Leu Val Leu Asp Ala Asp Val Leu Pro Ala Glu Arg

450 455 460
 Asp Asp Phe Ile Leu Gly Ile Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Tyr Tyr
 465 470 475 480
 Leu Leu Glu Met Leu Leu Lys Val Phe Ala Leu Gly Leu Arg Gly Tyr
 485 490 495

 Leu Ser Tyr Pro Ser Asn Val Phe Asp Gly Leu Leu Thr Val Val Leu
 500 505 510
 Leu Val Leu Glu Ile Ser Thr Leu Ala Val Tyr Arg Leu Pro His Pro
 515 520 525
 Gly Trp Arg Pro Glu Met Val Gly Leu Leu Ser Leu Trp Asp Met Thr
 530 535 540
 Arg Met Leu Asn Met Leu Ile Val Phe Arg Phe Leu Arg Ile Ile Pro
 545 550 555 560

 Ser Met Lys Leu Met Ala Val Val Ala Ser Thr Val Leu Gly Leu Val
 565 570 575
 Gln Asn Met Arg Ala Phe Gly Gly Ile Leu Val Val Val Tyr Tyr Val
 580 585 590
 Phe Ala Ile Ile Gly Ile Asn Leu Phe Arg Gly Val Ile Val Ala Leu
 595 600 605
 Pro Gly Asn Ser Ser Leu Ala Pro Ala Asn Gly Ser Ala Pro Cys Gly
 610 615 620

 Ser Phe Glu Gln Leu Glu Tyr Trp Ala Asn Asn Phe Asp Asp Phe Ala
 625 630 635 640
 Ala Ala Leu Val Thr Leu Trp Asn Leu Met Val Val Asn Asn Trp Gln
 645 650 655
 Val Phe Leu Asp Ala Tyr Arg Arg Tyr Ser Gly Pro Trp Ser Lys Ile
 660 665 670
 Tyr Phe Val Leu Trp Trp Leu Val Ser Ser Val Ile Trp Val Asn Leu
 675 680 685

 Phe Leu Ala Leu Ile Leu Glu Asn Phe Leu His Lys Trp Asp Pro Arg
 690 695 700

Ser His Leu Gln Pro Leu Ala Gly Thr Pro Glu Ala Thr Tyr Gln Met
 705 710 715 720
 Thr Val Glu Leu Leu Phe Arg Asp Ile Leu Glu Glu Pro Gly Glu Asp
 725 730 735
 Glu Leu Thr Glu Arg Leu Ser Gln His Pro His Leu Trp Leu Cys Arg
 740 745 750

<210> 35

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Gln Trp Asn Val Pro Arg Thr Val Ser Arg Leu Ala Arg Arg Thr
 1 5 10 15
 Cys Leu Glu Pro His Asn Ala Gly Leu Phe Gly His Cys Gln Asn Val
 20 25 30
 Lys Gly Pro Leu Leu Leu Tyr Asn Ala Glu Ser Lys Val Val Leu Val
 35 40 45
 Gln Gly Pro Gln Lys Gln Trp Leu His Leu Ser Ala Ala Gln Cys Val

50 55 60
 Ala Lys Glu Arg Arg Pro Leu Asp Ala His Pro Pro Gln Pro Gly Val
 65 70 75 80
 Leu Arg His Lys Gln Gly Lys Gln His Val Ser Phe Arg Arg Val Phe
 85 90 95
 Ser Ser Ser Ala Thr Ala Gln Gly Thr Pro Glu Lys Lys Glu Glu Pro
 100 105 110
 Asp Pro Leu Gln Asp Lys Ser Ile Ser Leu Tyr Gln Arg Phe Lys Lys

115 120 125
 Thr Phe Arg Gln Tyr Gly Lys Val Leu Ile Pro Val His Leu Ile Thr
 130 135 140
 Ser Gly Val Trp Phe Gly Thr Phe Tyr Tyr Ala Ala Leu Lys Gly Val
 145 150 155 160
 Asn Val Val Pro Phe Leu Glu Leu Ile Gly Leu Pro Asp Ser Val Val

165 170 175
Ser Ile Leu Lys Asn Ser Gln Ser Gly Asn Ala Leu Thr Ala Tyr Ala

180 185 190
Leu Phe Lys Ile Ala Thr Pro Ala Arg Tyr Thr Val Thr Leu Gly Gly

195 200 205
Thr Ser Val Thr Val Lys Tyr Leu Arg Ser His Gly Tyr Met Ser Thr

210 215 220
Pro Pro Pro Val Lys Glu Tyr Leu Gln Asp Arg Met Glu Glu Thr Lys

225 230 235 240
Glu Leu Ile Thr Glu Lys Met Glu Glu Thr Lys Asp Arg Leu Thr Glu

245 250 255
Lys Leu Gln Glu Thr Lys Glu Lys Val Ser Phe Lys Lys Lys Val Glu

260 265 270

<210> 36

<211> 402

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Met Val Ala Leu Arg Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ala Phe Leu Pro Pro Pro Gln Cys Thr Gln Asp Pro Ala Met Val

20 25 30

His Tyr Ile Tyr Gln Arg Phe Arg Val Leu Glu Gln Gly Leu Glu Lys

35 40 45

Cys Thr Gln Ala Thr Arg Ala Tyr Ile Gln Glu Phe Gln Glu Phe Ser

50 55 60

Lys Asn Ile Ser Val Met Leu Gly Arg Cys Gln Thr Tyr Thr Ser Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Ser Ala Val Gly Asn Leu Ala Leu Arg Val Glu Arg Ala Gln

85 90 95

Arg Glu Ile Asp Tyr Ile Gln Tyr Leu Arg Glu Ala Asp Glu Cys Ile

100	105	110	
Glu Ser Glu Asp Lys Thr Leu Ala Glu Met Leu Leu Gln Glu Ala Glu			
115	120	125	
Glu Glu Lys Lys Ile Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Cys Asp Asn Met			
130	135	140	
Leu Met Gly Ile Lys Ser Leu Lys Ile Val Lys Lys Met Met Asp Thr			
145	150	155	160
His Gly Ser Trp Met Lys Asp Ala Val Tyr Asn Ser Pro Lys Val Tyr			
165	170	175	
Leu Leu Ile Gly Ser Arg Asn Asn Thr Val Trp Glu Phe Ala Asn Ile			
180	185	190	
Arg Ala Phe Met Glu Asp Asn Thr Lys Pro Ala Pro Arg Lys Gln Ile			
195	200	205	
Leu Thr Leu Ser Trp Gln Gly Thr Gly Gln Val Ile Tyr Lys Gly Phe			
210	215	220	
Leu Phe Phe His Asn Gln Ala Thr Ser Asn Glu Ile Ile Lys Tyr Asn			
225	230	235	240
Leu Gln Lys Arg Thr Val Glu Asp Arg Met Leu Leu Pro Gly Gly Val			
245	250	255	
Gly Arg Ala Leu Val Tyr Gln His Ser Pro Ser Thr Tyr Ile Asp Leu			
260	265	270	
Ala Val Asp Glu His Gly Leu Trp Ala Ile His Ser Gly Pro Gly Thr			
275	280	285	
His Ser His Leu Val Leu Thr Lys Ile Glu Pro Gly Thr Leu Gly Val			
290	295	300	
Glu His Ser Trp Asp Thr Pro Cys Arg Ser Gln Asp Ala Glu Ala Ser			
305	310	315	320
Phe Leu Leu Cys Gly Val Leu Tyr Val Val Tyr Ser Thr Gly Gly Gln			
325	330	335	
Gly Pro His Arg Ile Thr Cys Ile Tyr Asp Pro Leu Gly Thr Ile Ser			
340	345	350	

Glu Glu Asp Leu Pro Asn Leu Phe Phe Pro Lys Arg Pro Arg Ser His
 355 360 365
 Ser Met Ile His Tyr Asn Pro Arg Asp Lys Gln Leu Tyr Ala Trp Asn
 370 375 380
 Glu Gly Asn Gln Ile Ile Tyr Lys Leu Gln Thr Lys Arg Lys Leu Pro
 385 390 395 400
 Leu Lys

<210> 37

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Gly Pro Gln His Leu Arg Leu Val Gln Leu Phe Cys Leu Leu Gly

1 5 10 15
 Ala Ile Ser Thr Leu Pro Arg Ala Gly Ala Leu Leu Cys Tyr Glu Ala
 20 25 30
 Thr Ala Ser Arg Phe Arg Ala Val Ala Phe His Asn Trp Lys Trp Leu
 35 40 45
 Leu Met Arg Asn Met Val Cys Lys Leu Gln Glu Gly Cys Glu Glu Thr
 50 55 60
 Leu Val Phe Ile Glu Thr Gly Thr Ala Arg Gly Val Val Gly Phe Lys

65 70 75 80
 Gly Cys Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ala Gln Ile Ser Tyr Leu Val
 85 90 95
 Ser Pro Pro Gly Val Ser Ile Ala Ser Tyr Ser Arg Val Cys Arg Ser
 100 105 110
 Tyr Leu Cys Asn Asn Leu Thr Asn Leu Glu Pro Phe Val Lys Leu Lys
 115 120 125
 Ala Ser Thr Pro Lys Ser Ile Thr Ser Ala Ser Cys Ser Cys Pro Thr

130 135 140
 Cys Val Gly Glu His Met Lys Asp Cys Leu Pro Asn Phe Val Thr Thr

145 150 155 160
 Asn Ser Cys Pro Leu Ala Ala Ser Thr Cys Tyr Ser Ser Thr Leu Lys
 165 170 175
 Phe Gln Ala Gly Phe Leu Asn Thr Thr Phe Leu Leu Met Gly Cys Ala
 180 185 190
 Arg Glu His Asn Gln Leu Leu Ala Asp Phe His His Ile Gly Ser Ile

 195 200 205
 Lys Val Thr Glu Val Leu Asn Ile Leu Glu Lys Ser Gln Ile Val Gly
 210 215 220
 Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asp Pro Ala Trp Gly Val Val Leu Gly Leu
 225 230 235 240
 Leu Phe Ala Phe Arg Asp

245

<210> 38

<211> 2845

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Ala Leu Gly Lys Val Leu Ala Met Ala Leu Val Leu Ala Leu Ala

1 5 10 15
 Val Leu Gly Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Ala Gly Asp Cys Lys Gly
 20 25 30
 Gln Arg Gln Val Leu Arg Glu Ala Pro Gly Phe Val Thr Asp Gly Ala
 35 40 45
 Gly Asn Tyr Ser Val Asn Gly Asn Cys Glu Trp Leu Ile Glu Ala Pro
 50 55 60
 Ser Pro Gln His Arg Ile Leu Leu Asp Phe Leu Phe Leu Asp Thr Glu

65 70 75 80
 Cys Thr Tyr Asp Tyr Leu Phe Val Tyr Asp Gly Asp Ser Pro Arg Gly
 85 90 95
 Pro Leu Leu Ala Ser Leu Ser Gly Ser Thr Arg Pro Pro Pro Ile Glu
 100 105 110

Ala Ser Ser Gly Lys Met Leu Leu His Leu Phe Ser Asp Ala Asn Tyr
115 120 125
Asn Leu Leu Gly Phe Asn Ala Ser Phe Arg Phe Ser Leu Cys Pro Gly
130 135 140
Gly Cys Gln Ser His Gly Gln Cys Gln Pro Pro Gly Val Cys Ala Cys
145 150 155 160
Glu Pro Gly Trp Gly Gly Pro Asp Cys Gly Leu Gln Glu Cys Ser Ala
165 170 175
Tyr Cys Gly Ser His Gly Thr Cys Ala Ser Pro Leu Gly Pro Cys Arg
180 185 190
Cys Glu Pro Gly Phe Leu Gly Arg Ala Cys Asp Leu His Leu Trp Glu
195 200 205
Asn Gln Gly Ala Gly Trp Trp His Asn Val Ser Ala Arg Asp Pro Ala
210 215 220
Phe Ser Ala Arg Ile Gly Ala Ala Gly Ala Phe Leu Ser Pro Pro Gly
225 230 235 240
Leu Leu Ala Val Phe Gly Gly Gln Asp Leu Asn Asn Ala Leu Gly Asp
245 250 255
Leu Val Leu Tyr Asn Phe Ser Ala Asn Thr Trp Glu Ser Trp Asp Leu
260 265 270
Ser Pro Ala Pro Ala Ala Arg His Ser His Val Ala Val Ala Trp Ala
275 280 285
Gly Ser Leu Val Leu Met Gly Gly Glu Leu Ala Asp Gly Ser Leu Thr
290 295 300
Asn Asp Val Trp Ala Phe Ser Pro Leu Gly Arg Gly His Trp Glu Leu
305 310 315 320
Leu Ala Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Gly Leu Ala Gly
325 330 335
His Ala Ala Ala Leu Val Asp Asp Val Trp Leu Tyr Val Ser Gly Gly
340 345 350
Arg Thr Pro His Asp Leu Phe Ser Ser Gly Leu Phe Arg Phe Arg Leu

355 360 365
 Asp Ser Thr Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gln Val Ile Pro Ala Gly Gly
 370 375 380
 Arg Pro Pro Ala Ala Thr Gly His Ser Met Val Phe His Ala Pro Ser

 385 390 395 400
 Arg Ala Leu Leu Val His Gly Gly His Arg Pro Ser Thr Ala Arg Phe
 405 410 415
 Ser Val Arg Val Asn Ser Thr Glu Leu Phe His Val Asp Arg His Val
 420 425 430
 Trp Thr Thr Leu Lys Gly Arg Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Glu Arg
 435 440 445
 Ala Phe His Thr Ala Ser Val Leu Gly Asn Tyr Met Val Val Tyr Gly

 450 455 460
 Gly Asn Val His Thr His Tyr Gln Glu Glu Lys Cys Tyr Glu Asp Gly
 465 470 475 480
 Ile Phe Phe Tyr His Leu Gly Cys His Gln Trp Val Ser Gly Ala Glu
 485 490 495
 Leu Ala Pro Pro Gly Thr Pro Glu Gly Arg Ala Ala Pro Pro Ser Gly
 500 505 510
 Arg Tyr Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly Gly Ser Val Leu Leu Val

 515 520 525
 Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Arg Gly Asp Leu Met Ala Tyr Lys
 530 535 540
 Val Pro Pro Phe Val Phe Gln Ala Pro Ala Pro Asp Tyr His Leu Asp
 545 550 555 560
 Tyr Cys Ser Met Tyr Thr Asp His Ser Val Cys Ser Arg Asp Pro Glu
 565 570 575
 Cys Ser Trp Cys Gln Gly Ala Cys Gln Ala Ala Pro Pro Pro Gly Thr

 580 585 590
 Pro Leu Gly Ala Cys Pro Ala Ala Ser Cys Leu Gly Leu Gly Arg Leu
 595 600 605

Leu Gly Asp Cys Gln Ala Cys Leu Ala Phe Ser Ser Pro Thr Ala Pro
 610 615 620
 Pro Arg Gly Pro Gly Thr Leu Gly Trp Cys Val His Asn Glu Ser Cys
 625 630 635 640
 Leu Pro Arg Pro Glu Gln Ala Arg Cys Arg Gly Glu Gln Ile Ser Gly
 645 650 655
 Thr Val Gly Trp Trp Gly Pro Ala Pro Val Phe Val Thr Ser Leu Glu
 660 665 670
 Ala Cys Val Thr Gln Ser Phe Leu Pro Gly Leu His Leu Leu Thr Phe
 675 680 685
 Gln Gln Pro Pro Asn Thr Ser Gln Pro Asp Lys Val Ser Ile Val Arg
 690 695 700
 Ser Thr Thr Ile Thr Leu Thr Pro Ser Ala Glu Thr Asp Val Ser Leu
 705 710 715 720
 Val Tyr Arg Gly Phe Ile Tyr Pro Met Leu Pro Gly Gly Pro Gly Gly
 725 730 735
 Pro Gly Ala Glu Asp Val Ala Val Trp Thr Arg Ala Gln Arg Leu His
 740 745 750
 Val Leu Ala Arg Met Ala Arg Gly Pro Asp Thr Glu Asn Met Glu Glu
 755 760 765
 Val Gly Arg Trp Val Ala His Gln Glu Lys Glu Thr Arg Arg Leu Gln
 770 775 780
 Arg Pro Gly Ser Ala Arg Leu Phe Pro Leu Pro Gly Arg Asp His Lys
 785 790 795 800
 Tyr Ala Val Glu Ile Gln Gly Gln Leu Asn Gly Ser Ala Gly Pro Gly
 805 810 815
 His Ser Glu Leu Thr Leu Leu Trp Asp Arg Thr Gly Val Pro Gly Gly
 820 825 830
 Ser Glu Ile Ser Phe Phe Phe Leu Glu Pro Tyr Arg Ser Ser Ser Cys
 835 840 845
 Thr Ser Tyr Ser Ser Cys Leu Gly Cys Leu Ala Asp Gln Gly Cys Gly

850 855 860
 Trp Cys Leu Thr Ser Ala Thr Cys His Leu Arg Gln Gly Gly Ala His
 865 870 875 880
 Cys Gly Asp Asp Gly Ala Gly Gly Ser Leu Leu Val Leu Val Pro Thr
 885 890 895
 Leu Cys Pro Leu Cys Glu Glu His Arg Asp Cys His Ala Cys Thr Gln

 900 905 910
 Asp Pro Phe Cys Glu Trp His Gln Ser Thr Ser Arg Lys Gly Asp Ala
 915 920 925
 Ala Cys Ser Arg Arg Gly Arg Gly Arg Gly Ala Leu Lys Ser Pro Glu
 930 935 940
 Glu Cys Pro Pro Leu Cys Ser Gln Arg Leu Thr Cys Glu Asp Cys Leu
 945 950 955 960
 Ala Asn Ser Ser Gln Cys Ala Trp Cys Gln Ser Thr His Thr Cys Phe

 965 970 975
 Leu Phe Ala Ala Tyr Leu Ala Arg Tyr Pro His Gly Gly Cys Arg Gly
 980 985 990
 Trp Asp Asp Ser Val His Ser Glu Pro Arg Cys Arg Ser Cys Asp Gly
 995 1000 1005
 Phe Leu Thr Cys His Glu Cys Leu Gln Ser His Glu Cys Gly Trp
 1010 1015 1020
 Cys Gly Asn Glu Asp Asn Pro Thr Leu Gly Arg Cys Leu Gln Gly

 1025 1030 1035
 Asp Phe Ser Gly Pro Leu Gly Gly Gly Asn Cys Ser Leu Trp Val
 1040 1045 1050
 Gly Glu Gly Leu Gly Leu Pro Val Ala Leu Pro Ala Arg Trp Ala
 1055 1060 1065
 Tyr Ala Arg Cys Pro Asp Val Asp Glu Cys Arg Leu Gly Leu Ala
 1070 1075 1080
 Arg Cys His Pro Arg Ala Thr Cys Leu Asn Thr Pro Leu Ser Tyr

 1085 1090 1095

Glu Cys	His Cys Gln Arg Gly	Tyr Gln Gly Asp Gly	Ile Ser His
1100	1105	1110	
Cys Asn	Arg Thr Cys Leu Glu	Asp Cys Gly His Gly	Val Cys Ser
1115	1120	1125	
Gly Pro	Pro Asp Phe Thr Cys	Val Cys Asp Leu Gly	Trp Thr Ser
1130	1135	1140	
Asp Leu	Pro Pro Pro Thr Pro	Ala Pro Gly Pro Pro	Ala Pro Arg
1145	1150	1155	
Cys Ser	Arg Asp Cys Gly Cys	Ser Phe His Ser His	Cys Arg Lys
1160	1165	1170	
Arg Gly	Pro Gly Phe Cys Asp	Glu Cys Gln Asp Trp	Thr Trp Gly
1175	1180	1185	
Glu His	Cys Glu Arg Cys Arg	Pro Gly Ser Phe Gly	Asn Ala Thr
1190	1195	1200	
Gly Ser	Arg Gly Cys Arg Pro	Cys Gln Cys Asn Gly	His Gly Asp
1205	1210	1215	
Pro Arg	Arg Gly His Cys Asp	Asn Leu Ser Gly Leu	Cys Phe Cys
1220	1225	1230	
Gln Asp	His Thr Glu Gly Ala	His Cys Gln Leu Cys	Ser Pro Gly
1235	1240	1245	
Tyr Tyr	Gly Asp Pro Arg Ala	Gly Gly Ser Cys Phe	Arg Glu Cys
1250	1255	1260	
Gly Gly	Arg Ala Leu Leu Thr	Asn Val Ser Ser Val	Ala Leu Gly
1265	1270	1275	
Ser Arg	Arg Val Gly Gly Leu	Leu Pro Pro Gly Gly	Gly Ala Ala
1280	1285	1290	
Arg Ala	Gly Pro Gly Leu Ser	Tyr Cys Val Trp Val	Val Ser Ala
1295	1300	1305	
Thr Glu	Glu Leu Gln Pro Cys	Ala Pro Gly Thr Leu	Cys Pro Pro
1310	1315	1320	
Leu Thr	Leu Thr Phe Ser Pro	Asp Ser Ser Thr Pro	Cys Thr Leu

1325	1330	1335
Ser Tyr Val Leu Ala Phe Asp Gly Phe Pro Arg Phe Leu Asp Thr		
1340	1345	1350
Gly Val Val Gln Ser Asp Arg Ser Leu Ile Ala Ala Phe Cys Gly		
1355	1360	1365
Gln Arg Arg Asp Arg Pro Leu Thr Val Gln Ala Leu Ser Gly Leu		
1370	1375	1380
Leu Val Leu His Trp Glu Ala Asn Gly Ser Ser Ser Trp Gly Phe		

1385	1390	1395
Asn Ala Ser Val Gly Ser Ala Arg Cys Gly Ser Gly Gly Pro Gly		
1400	1405	1410
Ser Cys Pro Val Pro Gln Glu Cys Val Pro Gln Asp Gly Ala Ala		
1415	1420	1425
Gly Ala Gly Leu Cys Arg Cys Pro Gln Gly Trp Ala Gly Pro His		
1430	1435	1440
Cys Arg Met Ala Leu Cys Pro Glu Asn Cys Asn Ala His Thr Gly		

1445	1450	1455
Ala Gly Thr Cys Asn Gln Ser Leu Gly Val Cys Ile Cys Ala Glu		
1460	1465	1470
Gly Phe Gly Gly Pro Asp Cys Ala Thr Lys Leu Asp Gly Gly Gln		
1475	1480	1485
Leu Val Trp Glu Thr Leu Met Asp Ser Arg Leu Ser Ala Asp Thr		
1490	1495	1500
Ala Ser Arg Phe Leu His Arg Leu Gly His Thr Met Val Asp Gly		

1505	1510	1515
Pro Asp Ala Thr Leu Trp Met Phe Gly Gly Leu Gly Leu Pro Gln		
1520	1525	1530
Gly Leu Leu Gly Asn Leu Tyr Arg Tyr Ser Val Ser Glu Arg Arg		
1535	1540	1545
Trp Thr Gln Met Leu Ala Gly Ala Glu Asp Gly Gly Pro Gly Pro		
1550	1555	1560

Ser Pro Arg Ser Phe His Ala Ala Ala Tyr Val Pro Ala Gly Arg

1565 1570 1575

Gly Ala Met Tyr Leu Leu Gly Gly Leu Thr Ala Gly Gly Val Thr

1580 1585 1590

Arg Asp Phe Trp Val Leu Asn Leu Thr Thr Leu Gln Trp Arg Gln

1595 1600 1605

Glu Lys Ala Pro Gln Thr Val Glu Leu Pro Ala Val Ala Gly His

1610 1615 1620

Thr Leu Thr Ala Arg Arg Gly Leu Ser Leu Leu Leu Val Gly Gly

1625 1630 1635

Tyr Ser Pro Glu Asn Gly Phe Asn Gln Gln Leu Leu Glu Tyr Gln

1640 1645 1650

Leu Ala Thr Gly Thr Trp Val Ser Gly Ala Gln Ser Gly Thr Pro

1655 1660 1665

Pro Thr Gly Leu Tyr Gly His Ser Ala Val Tyr His Glu Ala Thr

1670 1675 1680

Asp Ser Leu Tyr Val Phe Gly Gly Phe Arg Phe His Val Glu Leu

1685 1690 1695

Ala Ala Pro Ser Pro Glu Leu Tyr Ser Leu His Cys Pro Asp Arg

1700 1705 1710

Thr Trp Ser Leu Leu Ala Pro Ser Gln Gly Ala Lys Arg Asp Arg

1715 1720 1725

Met Arg Asn Val Arg Gly Ser Ser Arg Gly Leu Gly Gln Val Pro

1730 1735 1740

Gly Glu Gln Pro Gly Ser Trp Gly Phe Arg Glu Val Arg Lys Lys

1745 1750 1755

Met Ala Leu Trp Ala Ala Leu Ala Gly Thr Gly Gly Phe Leu Glu

1760 1765 1770

Glu Ile Ser Pro His Leu Lys Glu Pro Arg Pro Arg Leu Phe His

1775 1780 1785

Ala Ser Ala Leu Leu Gly Asp Thr Met Val Val Leu Gly Gly Arg

1790	1795	1800
Ser Asp Pro Asp Glu Phe Ser	Ser Asp Val Leu Leu	Tyr Gln Val
1805	1810	1815
Asn Cys Asn Ala Trp Leu Leu	Pro Asp Leu Thr Arg	Ser Ala Ser
1820	1825	1830
Val Gly Pro Pro Met Glu Glu	Ser Val Ala His Ala	Val Ala Ala
1835	1840	1845
Val Gly Ser Arg Leu Tyr Ile	Ser Gly Gly Phe Gly	Gly Val Ala
1850	1855	1860
Leu Gly Arg Leu Leu Ala Leu	Thr Leu Pro Pro Asp	Pro Cys Arg
1865	1870	1875
Leu Leu Ser Ser Pro Glu Ala	Cys Asn Gln Ser Gly	Ala Cys Thr
1880	1885	1890
Trp Cys His Gly Ala Cys Leu	Ser Gly Asp Gln Ala	His Arg Leu
1895	1900	1905
Gly Cys Gly Gly Ser Pro Cys	Ser Pro Met Pro Arg	Ser Pro Glu
1910	1915	1920
Glu Cys Arg Arg Leu Arg Thr	Cys Ser Glu Cys Leu	Ala Arg His
1925	1930	1935
Pro Arg Thr Leu Gln Pro Gly	Asp Gly Glu Ala Ser	Thr Pro Arg
1940	1945	1950
Cys Lys Trp Cys Thr Asn Cys	Pro Glu Gly Ala Cys	Ile Gly Arg
1955	1960	1965
Asn Gly Ser Cys Thr Ser Glu	Asn Asp Cys Arg Ile	Asn Gln Arg
1970	1975	1980
Glu Val Phe Trp Ala Gly Asn	Cys Ser Glu Ala Ala	Cys Gly Ala
1985	1990	1995
Ala Asp Cys Glu Gln Cys Thr	Arg Glu Gly Lys Cys	Met Trp Thr
2000	2005	2010
Arg Gln Phe Lys Arg Thr Gly	Glu Thr Arg Arg Ile	Leu Ser Val
2015	2020	2025

Gln Pro Thr Tyr Asp Trp Thr	Cys Phe Ser His Ser	Leu Leu Asn
2030	2035	2040
Val Ser Pro Met Pro Val Glu	Ser Ser Pro Pro Leu	Pro Cys Pro
2045	2050	2055
Thr Pro Cys His Leu Leu Pro	Asn Cys Thr Ser Cys	Leu Asp Ser
2060	2065	2070
Lys Gly Ala Asp Gly Gly Trp	Gln His Cys Val Trp	Ser Ser Ser
2075	2080	2085
Leu Gln Gln Cys Leu Ser Pro	Ser Tyr Leu Pro Leu	Arg Cys Met
2090	2095	2100
Ala Gly Gly Cys Gly Arg Leu	Leu Arg Gly Pro Glu	Ser Cys Ser
2105	2110	2115
Leu Gly Cys Ala Gln Ala Thr	Gln Cys Ala Leu Cys	Leu Arg Arg
2120	2125	2130
Pro His Cys Gly Trp Cys Ala	Trp Gly Gly Gln Asp	Gly Gly Gly
2135	2140	2145
Arg Cys Met Glu Gly Gly Leu	Ser Gly Pro Arg Asp	Gly Leu Thr
2150	2155	2160
Cys Gly Arg Pro Gly Ala Ser	Trp Ala Phe Leu Ser	Cys Pro Pro
2165	2170	2175
Glu Asp Glu Cys Ala Asn Gly	His His Asp Cys Asn	Glu Thr Gln
2180	2185	2190
Asn Cys His Asp Gln Pro His	Gly Tyr Glu Cys Ser	Cys Lys Thr
2195	2200	2205
Gly Tyr Thr Met Asp Asn Met	Thr Gly Leu Cys Arg	Pro Val Cys
2210	2215	2220
Ala Gln Gly Cys Val Asn Gly	Ser Cys Val Glu Pro	Asp His Cys
2225	2230	2235
Arg Cys His Phe Gly Phe Val	Gly Arg Asn Cys Ser	Thr Glu Cys
2240	2245	2250
Arg Cys Asn Arg His Ser Glu	Cys Ala Gly Val Gly	Ala Arg Asp

2255	2260	2265
His Cys Leu Leu Cys Arg Asn	His Thr Lys Gly Ser	His Cys Glu
2270	2275	2280
Gln Cys Leu Pro Leu Phe Val	Gly Ser Ala Val Gly	Gly Gly Thr
2285	2290	2295
Cys Arg Pro Cys His Ala Phe	Cys Arg Gly Asn Ser	His Ile Cys
2300	2305	2310
Ile Ser Arg Lys Glu Leu Gln	Met Ser Lys Gly Glu	Pro Lys Lys
2315	2320	2325
Tyr Ser Leu Asp Pro Glu Glu	Ile Glu Asn Trp Val	Thr Glu Gly
2330	2335	2340
Pro Ser Glu Asp Glu Ala Val	Cys Val Asn Cys Gln	Asn Asn Ser
2345	2350	2355
Tyr Gly Glu Lys Cys Glu Ser	Cys Leu Gln Gly Tyr	Phe Leu Leu
2360	2365	2370
Asp Gly Lys Cys Thr Lys Cys	Gln Cys Asn Gly His	Ala Asp Thr
2375	2380	2385
Cys Asn Glu Gln Asp Gly Thr	Gly Cys Pro Cys Gln	Asn Asn Thr
2390	2395	2400
Glu Thr Gly Thr Cys Gln Gly	Ser Ser Pro Ser Asp	Arg Arg Asp
2405	2410	2415
Cys Tyr Lys Tyr Gln Cys Ala	Lys Cys Arg Glu Ser	Phe His Gly
2420	2425	2430
Ser Pro Leu Gly Gly Gln Gln	Cys Tyr Arg Leu Ile	Ser Val Glu
2435	2440	2445
Gln Glu Cys Cys Leu Asp Pro	Thr Ser Gln Thr Asn	Cys Phe His
2450	2455	2460
Glu Pro Lys Arg Arg Ala Leu	Gly Pro Gly Arg Thr	Val Leu Phe
2465	2470	2475
Gly Val Gln Pro Lys Phe Thr	Asn Val Asp Ile Arg	Leu Thr Leu
2480	2485	2490

Asp Val Thr Phe Gly Ala Val	Asp Leu Tyr Val Ser Thr Ser Tyr
2495	2500 2505
Asp Thr Phe Val Val Arg Val	Ala Pro Asp Thr Gly Val His Thr
2510	2515 2520
Val His Ile Gln Pro Pro Pro	Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
2525	2530 2535
Ala Asp Gly Gly Pro Arg Gly	Ala Gly Asp Pro Gly Gly Ala Gly
2540	2545 2550
Ala Ser Ser Gly Pro Gly Ala	Pro Ala Glu Pro Arg Val Arg Glu
2555	2560 2565
Val Trp Pro Arg Gly Leu Ile	Thr Tyr Val Thr Val Thr Glu Pro
2570	2575 2580
Ser Ala Val Leu Val Val Arg	Gly Val Arg Asp Arg Leu Val Ile
2585	2590 2595
Thr Tyr Pro His Glu His His	Ala Leu Lys Ser Ser Arg Phe Tyr
2600	2605 2610
Leu Leu Leu Leu Gly Val Gly	Asp Pro Ser Gly Pro Gly Ala Asn
2615	2620 2625
Gly Ser Ala Asp Ser Gln Gly	Leu Leu Phe Phe Arg Gln Asp Gln
2630	2635 2640
Ala His Ile Asp Leu Phe Val	Phe Phe Ser Val Phe Phe Ser Cys
2645	2650 2655
Phe Phe Leu Phe Leu Ser Leu	Cys Val Leu Leu Trp Lys Ala Lys
2660	2665 2670
Gln Ala Leu Asp Gln Arg Gln	Glu Gln Arg Arg His Leu Gln Glu
2675	2680 2685
Met Thr Lys Met Ala Ser Arg	Pro Phe Ala Lys Val Thr Val Cys
2690	2695 2700
Phe Pro Pro Asp Pro Thr Ala	Pro Ala Ser Ala Trp Lys Pro Ala
2705	2710 2715
Gly Leu Pro Pro Pro Ala Phe	Arg Arg Ser Glu Pro Phe Leu Ala

2720	2725	2730
Pro Leu Leu Leu Thr Gly Ala	Gly Gly Pro Trp Gly	Pro Met Gly
2735	2740	2745
Gly Gly Cys Cys Pro Pro Ala	Ile Pro Ala Thr Thr	Ala Gly Leu
2750	2755	2760
Arg Ala Gly Pro Ile Thr Leu	Glu Pro Thr Glu Asp	Gly Met Ala
2765	2770	2775
Gly Val Ala Thr Leu Leu Leu	Gln Leu Pro Gly Gly	Pro His Ala
2780	2785	2790
Pro Asn Gly Ala Cys Leu Gly	Ser Ala Leu Val Thr	Leu Arg His
2795	2800	2805
Arg Leu His Glu Tyr Cys Gly	Gly Gly Gly Gly Ala	Gly Gly Ser
2810	2815	2820
Gly His Gly Thr Gly Ala Gly	Arg Lys Gly Leu Leu	Ser Gln Asp
2825	2830	2835
Asn Leu Thr Ser Met Ser Leu		
2840	2845	
<210> 39		
<211> 586		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 39		
Met Ala Glu Gly Val Pro Ala Ser Pro Ser Ser Gly Glu Gly Ser Arg		
1 5 10 15		
Gly Pro His Ser Gly Val Ile Gln Trp Leu Val Asp Asn Phe Cys Ile		
20 25 30		
Cys Glu Glu Cys Ser Val Pro Arg Cys Leu Met Tyr Glu Ile Tyr Val		
35 40 45		
Glu Thr Cys Gly Gln Asn Thr Glu Asn Gln Val Asn Pro Ala Thr Phe		
50 55 60		
Gly Lys Leu Val Arg Leu Val Phe Pro Asp Leu Gly Thr Arg Arg Leu		
65 70 75 80		

Gly Thr Arg Gly Ser Ala Arg Tyr His Tyr Asp Gly Ile Cys Ile Lys
 85 90 95
 Lys Ser Ser Phe Phe Tyr Ala Gln Tyr Cys Tyr Leu Ile Gly Glu Lys
 100 105 110
 Arg Tyr His Ser Gly Asp Ala Ile Ala Phe Glu Lys Ser Thr Asn Tyr
 115 120 125
 Asn Ser Ile Ile Gln Gln Glu Ala Thr Cys Glu Asp His Ser Pro Met
 130 135 140
 Lys Thr Asp Pro Val Gly Ser Pro Leu Ser Glu Phe Arg Arg Cys Pro
 145 150 155 160
 Phe Leu Glu Gln Glu Gln Ala Lys Lys Tyr Ser Cys Asn Met Met Ala
 165 170 175
 Phe Leu Ala Asp Glu Tyr Cys Asn Tyr Cys Arg Asp Ile Leu Arg Asn
 180 185 190
 Val Glu Asp Leu Leu Thr Ser Phe Trp Lys Ser Leu Gln Gln Asp Thr
 195 200 205
 Val Met Leu Met Ser Leu Pro Asp Val Cys Gln Leu Phe Lys Cys Tyr
 210 215 220
 Asp Val Gln Leu Tyr Lys Gly Ile Glu Asp Val Leu Leu His Asp Phe
 225 230 235 240
 Leu Glu Asp Val Ser Ile Gln Tyr Leu Lys Ser Val Gln Leu Phe Ser
 245 250 255
 Lys Lys Phe Lys Leu Trp Leu Leu Asn Ala Leu Glu Gly Val Pro Ala
 260 265 270
 Leu Leu Gln Ile Ser Lys Leu Lys Glu Val Thr Leu Phe Val Lys Arg
 275 280 285
 Leu Arg Arg Lys Thr Tyr Leu Ser Asn Met Ala Lys Thr Met Arg Met
 290 295 300
 Val Leu Lys Ser Lys Arg Arg Val Ser Val Leu Lys Ser Asp Leu Gln
 305 310 315 320
 Ala Ile Ile Asn Gln Gly Thr Leu Ala Thr Ser Lys Lys Ala Leu Ala

325 330 335
 Ser Asp Arg Ser Gly Ala Asp Glu Leu Glu Asn Asn Pro Glu Met Lys
 340 345 350
 Cys Leu Arg Asn Leu Ile Ser Leu Leu Gly Thr Ser Thr Asp Leu Arg

 355 360 365
 Val Phe Leu Ser Cys Leu Ser Ser His Leu Gln Ala Phe Val Phe Gln
 370 375 380
 Thr Ser Arg Ser Lys Glu Glu Phe Thr Lys Leu Ala Ala Ser Phe Gln
 385 390 395 400
 Leu Arg Trp Asn Leu Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Ala Met Thr Leu
 405 410 415
 Cys His Arg Asp Ser Phe Gly Ser Trp His Leu Phe His Leu Leu Leu

 420 425 430
 Leu Glu Tyr Met Ile His Ile Leu Gln Ser Cys Leu Glu Glu Glu Glu
 435 440 445
 Glu Glu Glu Asp Met Gly Thr Val Lys Glu Met Leu Pro Asp Asp Pro
 450 455 460
 Thr Leu Gly Gln Pro Asp Gln Ala Leu Phe His Ser Leu Asn Ser Ser
 465 470 475 480
 Leu Ser Gln Ala Cys Ala Ser Pro Ser Met Glu Pro Leu Gly Val Met

 485 490 495
 Pro Thr His Met Gly Gln Gly Arg Tyr Pro Val Gly Val Ser Asn Met
 500 505 510
 Val Leu Arg Ile Leu Gly Phe Leu Val Asp Thr Ala Met Gly Asn Lys
 515 520 525
 Leu Ile Gln Val Leu Leu Glu Asp Glu Thr Thr Glu Ser Ala Val Lys
 530 535 540
 Leu Ser Leu Pro Met Gly Gln Glu Ala Leu Ile Thr Leu Lys Asp Gly

 545 550 555 560
 Gln Gln Phe Val Ile Gln Ile Ser Asp Val Pro Gln Ser Ser Glu Asp
 565 570 575

Ile Tyr Phe Arg Glu Asn Asn Ala Asn Val

580

585

<210> 40

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Glu Gly Ser Ala Ser Pro Pro Glu Lys Pro Arg Ala Arg Pro Ala

1 5 10 15

Ala Ala Val Leu Cys Arg Gly Pro Val Glu Pro Leu Val Phe Leu Ala

20

25

30

Asn Phe Ala Leu Val Leu Gln Gly Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Leu Trp

35

40

45

His Arg Phe Ser Ala Asp Leu Gly Tyr Asn Gly Thr Arg Gln Arg Gly

50

55

60

Gly Cys Ser Asn Arg Ser Ala Asp Pro Thr Met Gln Glu Val Glu Thr

65 70 75 80

Leu Thr Ser His Trp Thr Leu Tyr Met Asn Val Gly Gly Phe Leu Val

85

90

95

Gly Leu Phe Ser Ser Thr Leu Leu Gly Ala Trp Ser Asp Ser Val Gly

100

105

110

Arg Arg Pro Leu Leu Val Leu Ala Ser Leu Gly Leu Leu Leu Gln Ala

115

120

125

Leu Val Ser Val Phe Val Val Gln Leu Gln Leu His Val Gly Tyr Phe

130

135

140

Val Leu Gly Arg Ile Leu Cys Ala Leu Leu Gly Asp Phe Gly Gly Leu

145

150

155

160

Leu Ala Ala Ser Phe Ala Ser Val Ala Asp Val Ser Ser Ser Arg Ser

165

170

175

Arg Thr Phe Arg Met Ala Leu Leu Glu Ala Ser Ile Gly Val Ala Gly

180

185

190

Met Leu Ala Ser Leu Leu Gly Gly His Trp Leu Arg Ala Gln Gly Tyr

195 200 205
Ala Asn Pro Phe Trp Leu Ala Leu Ala Leu Leu Ile Ala Met Thr Leu

210 215 220
Tyr Ala Ala Phe Cys Phe Gly Glu Thr Leu Lys Glu Pro Lys Ser Thr
225 230 235 240
Arg Leu Phe Thr Phe Arg His His Arg Ser Ile Val Gln Leu Tyr Val
245 250 255
Ala Pro Ala Pro Glu Lys Ser Arg Lys His Leu Ala Leu Tyr Ser Leu
260 265 270
Ala Ile Phe Val Val Ile Thr Val His Phe Gly Ala Gln Asp Ile Leu

275 280 285
Thr Leu Tyr Glu Leu Ser Thr Pro Leu Cys Trp Asp Ser Lys Leu Ile
290 295 300
Gly Tyr Gly Ser Ala Ala Gln His Leu Pro Tyr Leu Thr Ser Leu Leu
305 310 315 320
Ala Leu Lys Leu Leu Gln Tyr Cys Leu Ala Asp Ala Trp Val Ala Glu
325 330 335
Ile Gly Leu Ala Phe Asn Ile Leu Gly Met Val Val Phe Ala Phe Ala

340 345 350
Thr Ile Thr Pro Leu Met Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Leu Phe Leu Ser
355 360 365
Leu Val Ile Thr Pro Val Ile Arg Ala Lys Leu Ser Lys Leu Val Arg
370 375 380
Glu Thr Glu Gln Gly Ala Leu Phe Ser Ala Val Ala Cys Val Asn Ser
385 390 395 400
Leu Ala Met Leu Thr Ala Ser Gly Ile Phe Asn Ser Leu Tyr Pro Ala

405 410 415
Thr Leu Asn Phe Met Lys Gly Phe Pro Phe Leu Leu Gly Ala Gly Leu
420 425 430
Leu Leu Ile Pro Ala Val Leu Ile Gly Met Leu Glu Lys Ala Asp Pro
435 440 445

His Leu Glu Phe Gln Gln Phe Pro Gln Ser Pro

450

455

<210> 41

<211> 173

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met His Trp Lys Met Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Tyr Asn Ala Glu

1

5

10

15

Ala Ser Met Cys His Arg Trp Ser Arg Ala Val Leu Phe Pro Ala Ala

20

25

30

His Arg Pro Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Leu Asn Pro Val Leu Gln

35

40

45

Thr Ser Leu Glu Glu Val Glu Leu Leu Tyr Glu Phe Leu Leu Ala Glu

50

55

60

Leu Glu Ile Ser Pro Asp Leu Gln Ile Ser Ile Lys Asp Glu Glu Leu

65

70

75

80

Ala Ser Leu Arg Lys Ala Ser Asp Phe Arg Thr Val Cys Asn Asn Val

85

90

95

Ile Pro Lys Ser Ile Pro Asp Ile Arg Arg Leu Ser Ala Ser Leu Ser

100

105

110

Ser His Pro Gly Ile Leu Lys Lys Glu Asp Phe Glu Arg Thr Val Leu

115

120

125

Thr Leu Ala Tyr Thr Ala Tyr Arg Thr Ala Leu Ser His Gly His Gln

130

135

140

Lys Asp Ile Trp Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Arg

145

150

155

160

His Asp Leu Met Arg Ser Ser Gln Pro Gly Val Pro Pro

165

170

<210> 42

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Thr Leu Phe Pro Val Leu Leu Phe Leu Val Ala Gly Leu Leu Pro
1 5 10 15

Ser Phe Pro Ala Asn Glu Asp Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu
20 25 30

Thr Thr Gln Thr Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu
35 40 45

Leu Arg Arg Ala Val Ser Pro Pro Ala Arg Asn Met Leu Lys Met Glu
50 55 60

Trp Asn Lys Glu Ala Ala Ala Asn Ala Gln Lys Trp Ala Asn Gln Cys
65 70 75 80

Asn Tyr Arg His Ser Asn Pro Lys Asp Arg Met Thr Ser Leu Lys Cys
85 90 95

Gly Glu Asn Leu Tyr Met Ser Ser Ala Ser Ser Ser Trp Ser Gln Ala
100 105 110

Ile Gln Ser Trp Phe Asp Glu Tyr Asn Asp Phe Asp Phe Gly Val Gly
115 120 125

Pro Lys Thr Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Val Val Trp
130 135 140

Tyr Ser Ser Tyr Leu Val Gly Cys Gly Asn Ala Tyr Cys Pro Asn Gln
145 150 155 160

Lys Val Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn
165 170 175

Trp Ala Asn Arg Leu Tyr Val Pro Tyr Glu Gln Gly Ala Pro Cys Ala
180 185 190

Ser Cys Pro Asp Asn Cys Asp Asp Gly Leu Cys Thr Asn Gly Cys Lys
195 200 205

Tyr Glu Asp Leu Tyr Ser Asn Cys Lys Ser Leu Lys Leu Thr Leu Thr
210 215 220

Cys Lys His Gln Leu Val Arg Asp Ser Cys Lys Ala Ser Cys Asn Cys

225 230 235 240

Ser Asn Ser Ile Tyr

245

<210> 43

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<400> 43

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly

1 5 10

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<400> 44

Gly Gly Met Glu Asp Ile Tyr Phe Glu Phe Met Gly Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<400> 45

Lys Lys Lys Gly Gln Glu Glu Glu Tyr Val Phe Ile Glu

1 5 10