



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월23일

(11) 등록번호 10-1475311

(24) 등록일자 2014년12월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7023566

(22) 출원일자(국제) 2008년04월11일

심사청구일자 2012년08월31일

(85) 번역문제출일자 2009년11월11일

(65) 공개번호 10-2009-0128560

(43) 공개일자 2009년12월15일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2008/003036

(87) 국제공개번호 WO 2009/031040

국제공개일자 2009년03월12일

(30) 우선권주장

60/911,258 2007년04월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005024755 A1

WO1997009325 A1

전체 청구항 수 : 총 95 항

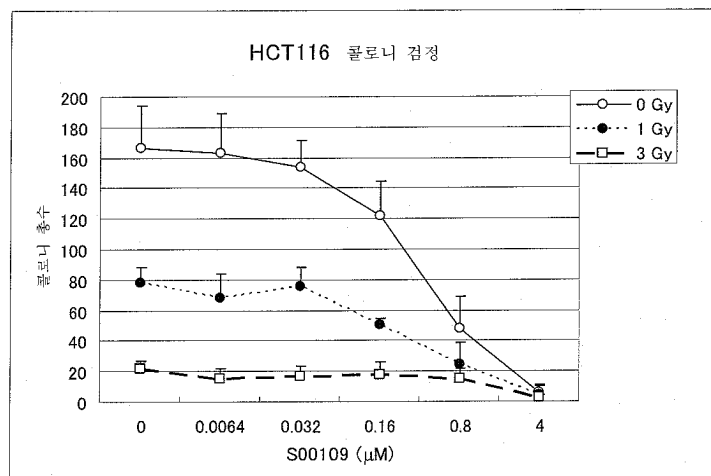
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 항암 활성을 갖는 화합물

(57) 요약

세포를 사멸시키고/거나, 세포 증식을 억제하고/거나, 세포 성장을 억제하고/거나, 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 G2 세포 주기 정지에 적응시키는 신규한 치환된 아줄 디온이 제공된다. 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 이를 이용하는 방법이 제공된다. 본 발명은 세포 증식 질환을 치료하기 위한 치환된 아줄 디온을 제공한다. 본 발명은 추가 항암 치료 없이 암세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제하기 위한 치환된 아줄 디온의 용도를 포함한다. 본 발명은 암세포를 DNA 손상 제제, DNA 손상 처리, 및/또는 다른 형태의 항암제에 선택적으로 감작시키기 위한 세포 주기 G2-체크포인트를 폐기하는 치환된 아줄 디온의 용도를 포함한다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

**사토, 타쿠지**

일본 410-0012 누마즈 씨티 오카이시키 158-1

**야마모토, 사야카**

일본 410-0822 누마즈 씨티 시모카누키 시오이리  
2174

---

**하세가와, 요코**

일본 410-0035 누마즈 씨티 산노우다이 9-25

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 구조식 (II)를 지닌 세포 증식 질환(cell proliferation disorder)을 치료하기 위한 화합물, 또는 이들의 염:



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 또는 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시로 부터 선택되며, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  중 하나 이상은 메틸이며,  $R^1$  및  $R^2$ 는 융합 고리 구조(fused ring structure)를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며;

X는  $NR^3$ 이며;

$R^3$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 또는  $C_1$  내지  $C_7$  아실이며;

A는 N 또는 CH이며;

B는  $CR^8$ 이며;

$R^6$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 할로겐으로부터 선택되며,

$R^7$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 할로겐, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴옥시, 시아노, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬티오, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설퍼닐, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴티오, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_7$  아실, 치환되거나 비치환된 아미노, 카르복실, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 카르바모일로부터 선택되며,  $R^6$  및  $R^7$  각각이  $C_1$  내지  $C_6$  알킬일 때,  $R^6$  및  $R^7$ 은 융합 고리 구조를 형성하는 아릴 기를 형성할 수 있으며;

$R^8$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 할로겐으로부터 선택되며,

$R^9$ 는 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 할로겐, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴, 또는 시아노로부터 선택되며, 여기서  $R^8$  및  $R^9$  각각이  $C_1$  내지  $C_6$  알킬 또는 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬일 때,  $R^8$  및  $R^9$ 는 융합 고리 구조를 형성하는 하나 이상의 치환되거나 비치환된 아릴기를 형성할 수 있으며,

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$  중 하나 이상은 Br 또는 Cl로부터 선택된 할로겐, 또는 Br, Cl 또는 F로부터 선택된 할로겐으로 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬이며,

상기 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시, 치환된 5 내지 12원 아릴, 치환된 5 내지 12원 헤테로아릴, 치환된 5 내지 12원 아릴옥시, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬티오, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬설퍼닐, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬설포닐, 치환된 5 내지 12원 아릴티오, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실 및 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐에서의 치환체는, 할로젠(Cl, Br, F, I), C<sub>3</sub> 내지 C<sub>7</sub> 시클로알킬, 5 내지 12원 아릴, 5 내지 12원 헤테로아릴, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시, 5 내지 12원 아릴옥시, 히드록시, 아미노, 환형 아미노, 니트로, 티오, 시아노, 옥소, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실옥시, 카르복시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 카르바모일, 환형 아미노카르보닐, β-메르캅토, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬티오, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬설퍼닐 및 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬설포닐로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체를 의미하고,

치환된 아미노 및 치환된 카르바모일에서의 치환체는, 페닐, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알케닐, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알키닐, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>12</sub> 페닐알킬, 5 내지 12원 헤테로아릴, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬설포닐로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체를 의미한다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나가 메틸이며, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나가 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시 또는 알콕시카르보닐로 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬인 화합물.

## 청구항 3

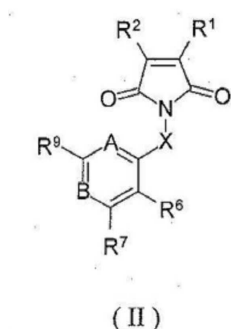
제 1항에 있어서, R<sup>3</sup>이 H, 메틸 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub> 아실인 화합물.

## 청구항 4

제 2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나가 메틸이며, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 또는 알콕시, 히드록시, 카르복시 또는 알콕시카르보닐로 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬이며, 알콕시가 환형 알콕시를 포함하며, R<sup>6</sup>이 H이며, R<sup>7</sup>이 H이며, R<sup>8</sup>이 CF<sub>3</sub>이며, R<sup>9</sup>가 Cl인 화합물.

## 청구항 5

하기 구조식 (II)를 지닌 세포 증식 질환(cell proliferation disorder)을 치료하기 위한 화합물, 또는 이들의 염:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬티오, 할로젠, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴티오, 또는 H로부터 선택되며, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 용합

고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며;

X는  $NR^3$ 이며;

$R^3$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 또는  $C_1$  내지  $C_7$  아실이며;

A는 N 또는 CH이며;

B는  $CR^8$  또는 N이며;

A 및 B가 동시에 N은 아니며,

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 할로젠, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴옥시, 시아노, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬티오, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설퍼닐, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 5 내지 12원 아릴티오, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_7$  아실, 치환되거나 비치환된 아미노, 카르복실, 치환되거나 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 카르바모일로부터 선택되며, 여기서,  $R^6$ 과  $R^7$ , 또는  $R^7$ 과  $R^8$ , 또는  $R^8$ 과  $R^9$ 는 융합 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 기의 일부일 수 있으며;

상기 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬티오, 치환된 5 내지 12원 아릴, 치환된 5 내지 12원 아릴옥시, 치환된 5 내지 12원 아릴티오, 치환된 5 내지 12원 헤테로아릴, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설퍼닐, 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬설포닐, 치환된  $C_1$  내지  $C_7$  아실 및 치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시카르보닐에서 치환체는,

할로젠(Cl, Br, F, I),  $C_3$  내지  $C_7$  시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴,  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 히드록시, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 환형 아미노, 니트로, 티오, 시아노, 옥소,  $C_1$  내지  $C_7$  아실,  $C_1$  내지  $C_7$  아실옥시, 카르복시,  $C_1$  내지  $C_6$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 카르바모일, 치환 또는 비치환된 환형 아미노카르보닐,  $\beta$ -메르캅토,  $C_1$  내지  $C_4$  알킬티오,  $C_1$  내지  $C_4$  알킬설퍼닐 및  $C_1$  내지  $C_4$  알킬설포닐로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체를 의미하고,

치환된 아미노 및 치환된 카르바모일에서의 치환체는, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2$  내지  $C_7$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_2$  내지  $C_7$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_7$  내지  $C_{12}$  페닐알킬, 헤테로아릴,  $C_1$  내지  $C_7$  아실,  $C_1$  내지  $C_7$  알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 카르바모일 및  $C_1$  내지  $C_4$  알킬설포닐로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체를 의미하며;

상기 화합물은 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택된다:

3차-부틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일) 프로파노에이트 (S01860);

에틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일) 프로파노에이트 (S01861),

3,4-디메틸-1-[(4,7,8-트리클로로(2-퀴놀릴))아미노]아졸린-2,5-디온 (S01078),

1-[(8-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01247),

3차-부틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카르복실레이트 (S01589),

메틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트

(S01648),

3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드 (S01796),

1-{[7-브로모-4-({4-[(2-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐)메틸}(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01879),

1-{[3-브로모-6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01981),

1-{[6-클로로-3-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00109),

1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00170),

1-{[6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01007),

1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-3-(3-메틸부틸)아졸린-2,5-디온 (S01554),

1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01599),

1-{[7,8-디클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01455),

3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N,N-디에틸프로판아미드 (S01711),

디에틸 2-[(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)메틸]프로판-1,3-디오에이트 (S01712),

N-(3차-부틸)-3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로판아미드 (S01758),

1-{[7-브로모-4-({4-[(3-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐)메틸}(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01925),

1-{[6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00994),

1-[(4,8-디클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01005),

3,4-디메틸-1-{[6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01266),

1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-(히드록시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01470),

N-(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)-N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아세트아미드 (S01473),

1-{[7-브로모-4-({4-[(2-클로로페닐)카르보닐]피페라지닐)메틸}(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01878),

3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸프로판아미드 (S01883),

1-[(8-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00585),

3,4-디메틸-1-[(3,4,5-트리클로로페닐)아미노]아졸린-2,5-디온 (S00832),

3,4-디메틸-1-{[4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S00873),

1-[(7-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01311),

1-{[6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}- (3,4-디메틸메틸아졸린-2,5-디온 (S01313),

3,4-디메틸-1-{[6-(2-메틸프로필)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01457),

1-{[6-클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01737),

메틸 3-(1-{[4-({4-[(3차-부틸)옥시카르보닐]피페라지닐)메틸}-7-브로모(2-퀴놀릴)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로판노에이트 (S01865),

1-({4-[(4-{(4-디메틸아미노)페닐}카르보닐)피페라지닐]메틸}-7-브로모(2-퀴놀릴))아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01880),

1-[(3-클로로이소퀴놀릴)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01098),

1-[(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]-3-에틸-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01553),

1-[(4-클로로-6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01734),

N-[1-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모(4-퀴놀릴)} 메틸) 피롤리딘-3-일](3차-부톡시)카르복사미드 (S01864),

1-[(7-브로모-4-({4-[(4-플루오로페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01877),

6-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보니트릴 (S01475),

2-[(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜)아미노]-4,5,6,7-테트라히드로이소인돌-1,3-디온 (S00186),

1-[(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00516),

1-[(4-클로로나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00738),

1-[(4-클로로-6-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00935),

1-[(4-브로모나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00942),

1-[(7-브로모-4-(히드록시메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01037),

{2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸아세테이트 (S01047),

1-[(8-클로로-4-(4-메톡시페닐)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01191),

1-[(4-클로로벤조[h]퀴놀린-2-일)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01207),

1-[(7-브로모-4-[(4-벤질피페라지닐)메틸](2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01268),

1-[(6-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01371),

3,4-디메틸-1-[(6-(4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]아졸린-2,5-디온 (S01393),

1-[(6-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01474),

1-[(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))메틸아미노]-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01600),

페닐메틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카르복실레이트 (S01683),

1-[(6-클로로-2-페닐-3-(트리플루오로메틸)(4-피리딜))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01688),

3,4-디메틸-1-[(6-[3-(트리플루오로메틸)페닐](2-피리딜))아미노]아졸린-2,5-디온 (S01691),

1-[(7-브로모-4-({4-(페닐카르보닐)피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01699),

3-(1-[(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸-N-페닐프로판아미드 (S01759),

3,4-디메틸-1-[(6-벤질-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노]아졸린-2,5-디온 (S01762),

1-[(4-({4-[(2,4-디메틸페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01800),

1-[(7-브로모-4-({4-[(4-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01801),

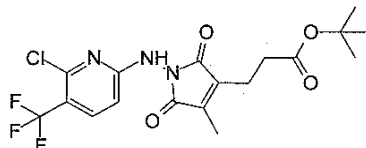
N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]-N-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-2,5-디옥소아졸리닐]아세트아미드 (S01820),

- 1-[(7-브로모-4-([4-(페닐설폰닐)피페라지닐]메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01822),
- 1-[(4-클로로-8-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00871),
- 3차-부틸 4-[(2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴]메틸]아미노]피페리딘카복실레이트(S01862),
- 3차-부틸 4-[4-((2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴]메틸)피페라지닐]피페리딘카복실레이트(S01928),
- 1-[(4-([4-(3,3-디메틸부타노일)피페라지닐]메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01929),
- 메틸에틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02022),
- 메틸프로필 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02264),
- 3차-부틸 2-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)아세테이트 (S02225),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(에톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S02366),
- 3-부틸-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03448),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[2-(2-메틸(1,3-디옥솔란-2-일))에틸]아졸린-2,5-디온 (S03456),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-[(2-메톡시에톡시)메틸]-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03742),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-(3-히드록시헥실)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03552),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-(3-히드록시펜틸)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03745),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[(3-메틸부톡시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03405),
- 3-(부톡시메틸)-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03518),
- 3-[(3,3-디메틸부톡시)메틸]-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03747),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(2-에톡시에틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03960),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[(2-메틸프로폭시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03963),
- 3-[(2,2-디메틸프로폭시)메틸]-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03962),
- 4-[(1,3-디메틸부톡시)메틸]-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03964),
- 4-[(3차-부톡시)메틸]-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03873),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[2-(2-메틸프로폭시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03955),
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[2-(3-메틸부톡시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03956), 및
- 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-메틸-4-(2-프로폭시에틸)아졸린-2,5-디온 (S04034).



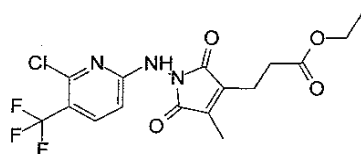
# 청구항 6

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3차-부틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01860) 또는 이의 염인 화합물:



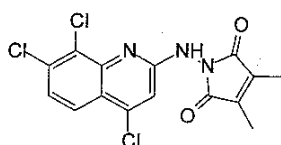
# 청구항 7

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 에틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01861) 또는 이의 염인 화합물:



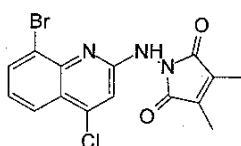
# 청구항 8

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-[(4,7,8-트리클로로(2-퀴놀릴))아미노]아졸린-2,5-디온 (S01078) 또는 이의 염인 화합물:



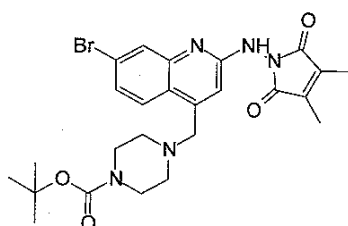
# 청구항 9

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(8-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01247) 또는 이의 염인 화합물:



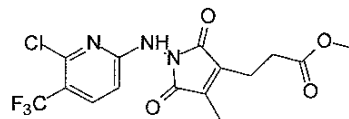
# 청구항 10

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3차-부틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카복실레이트(S01589) 또는 이의 염인 화합물:



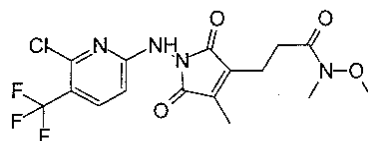
청구항 11

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 메틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01648) 또는 이의 염인 화합물:



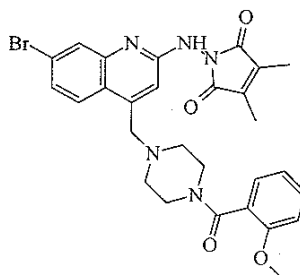
청구항 12

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드 (S01796) 또는 이의 염인 화합물:



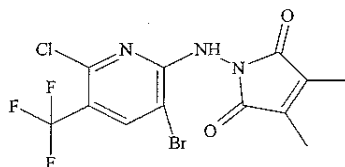
청구항 13

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([7-브로모-4-({4-[(2-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01879) 또는 이의 염인 화합물:



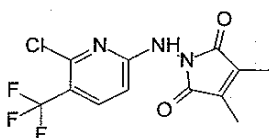
청구항 14

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([3-브로모-6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01981) 또는 이의 염인 화합물:



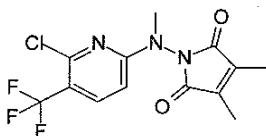
청구항 15

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-3-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00109) 또는 이의 염인 화합물:



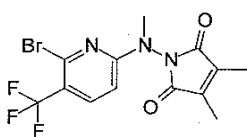
**청구항 16**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00170) 또는 이의 염인 화합물:



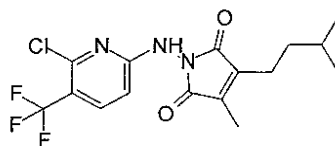
**청구항 17**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01007) 또는 이의 염인 화합물:



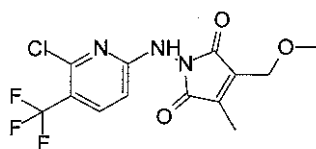
**청구항 18**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-(3-메틸부틸)아졸린-2,5-디온 (S01554) 또는 이의 염인 화합물:



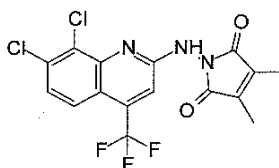
**청구항 19**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01599) 또는 이의 염인 화합물:



**청구항 20**

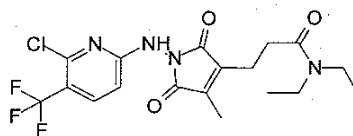
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([7,8-디클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01455) 또는 이의 염인 화합물:



**청구항 21**

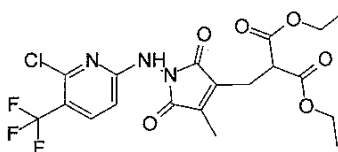
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥

소아졸린-3-일)-N,N-디에틸프로판아미드 (S01711) 또는 이의 염인 화합물:



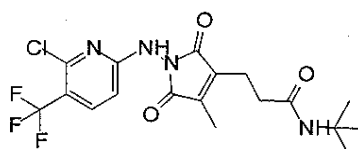
#### 청구항 22

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 디에틸 2-[(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)메틸]프로판-1,3-디오에이트 (S01712) 또는 이의 염인 화합물:



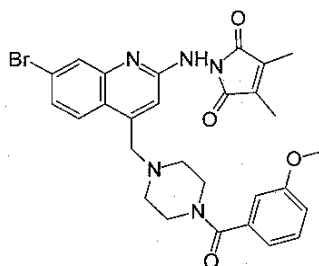
#### 청구항 23

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 N-(3차-부틸)-3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로판아미드 (S01758) 또는 이의 염인 화합물:



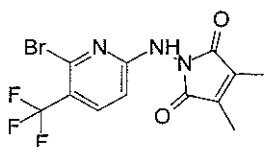
#### 청구항 24

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[7-브로모-4-({4-[(3-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01925) 또는 이의 염인 화합물:



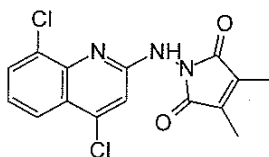
#### 청구항 25

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00994) 또는 이의 염인 화합물:



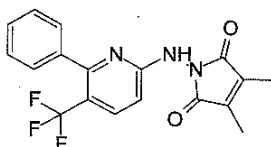
#### 청구항 26

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4,8-디클로로(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01005) 또는 이의 염인 화합물:



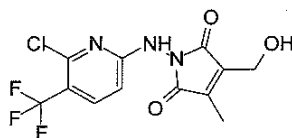
#### 청구항 27

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-[[6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]아졸린-2,5-디온 (S01266) 또는 이의 염인 화합물:



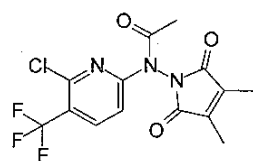
#### 청구항 28

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]-3-(히드록시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01470) 또는 이의 염인 화합물:



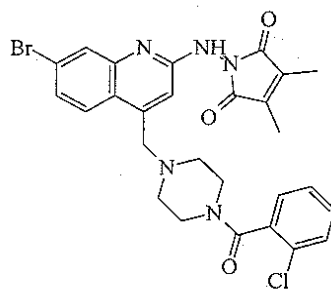
#### 청구항 29

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 N-(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)-N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아세트아미드 (S01473) 또는 이의 염인 화합물:



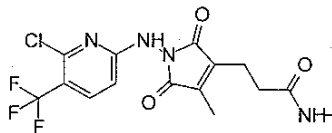
#### 청구항 30

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[[7-브로모-4-({4-[(2-클로로페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01878) 또는 이의 염인 화합물:



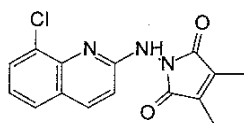
**청구항 31**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸프로판아미드 (S01883) 또는 이의 염인 화합물:



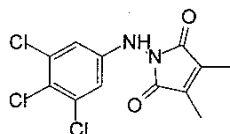
**청구항 32**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(8-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00585) 또는 이의 염인 화합물:



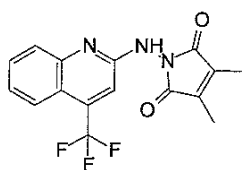
**청구항 33**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-[(3,4,5-트리클로로페닐)아미노]아졸린-2,5-디온 (S00832) 또는 이의 염인 화합물:



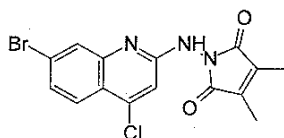
**청구항 34**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-[[4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노]아졸린-2,5-디온 (S00873) 또는 이의 염인 화합물:



**청구항 35**

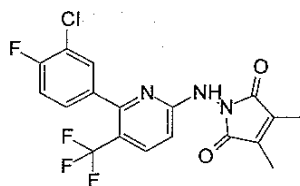
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(7-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01311) 또는 이의 염인 화합물:



**청구항 36**

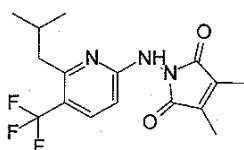
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01311) 또는 이의 염인 화합물:

노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01313) 또는 이의 염인 화합물:



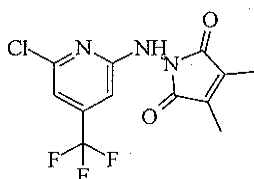
### 청구항 37

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-([6-(2-메틸프로필)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)아졸린-2,5-디온 (S01457) 또는 이의 염인 화합물:



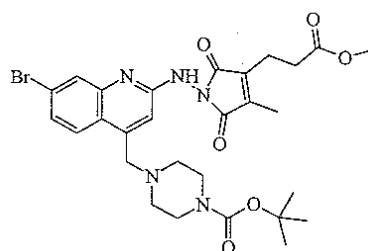
### 청구항 38

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01737) 또는 이의 염인 화합물:



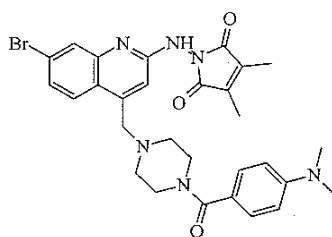
### 청구항 39

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 메틸 3-(1-([4-({4-[(3차-부틸)옥시카르보닐]피페라지닐}메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01865) 또는 이의 염인 화합물:



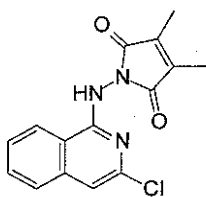
### 청구항 40

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-({4-[(4-({4-(디메틸아미노)페닐}카르보닐)피페라지닐}메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01880) 또는 이의 염인 화합물:



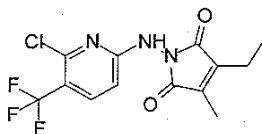
#### 청구항 41

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(3-클로로이소퀴놀릴)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01098) 또는 이의 염인 화합물:



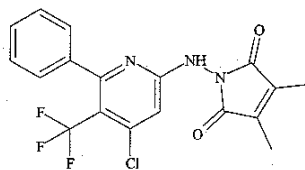
#### 청구항 42

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-에틸-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01553) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 43

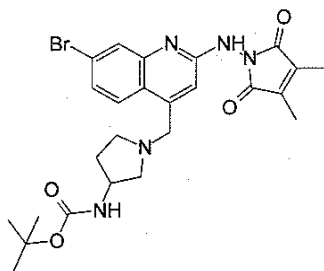
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[4-클로로-6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01734) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 44

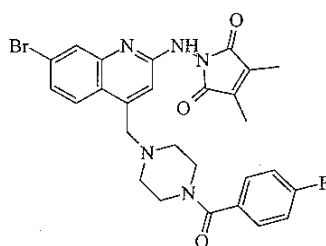
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 N-[1-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모(4-퀴놀릴)}메틸)피롤리딘-3-일](3차-부톡시)카르복사미드 (S01864) 또는 이의 염인 화합물:





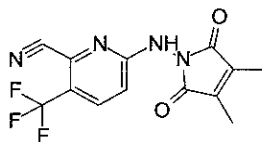
#### 청구항 45

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([7-브로모-4-({4-[(4-플루오로페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01877) 또는 이의 염인 화합물:



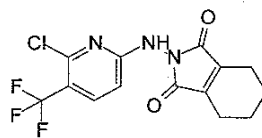
#### 청구항 46

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 6-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보닐 (S01475) 또는 이의 염인 화합물:



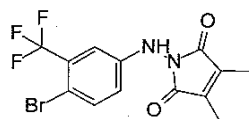
#### 청구항 47

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 2-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]아미노)-4,5,6,7-테트라히드로이소인돌-1,3-디온 (S00186) 또는 이의 염인 화합물:



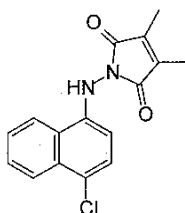
#### 청구항 48

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00516) 또는 이의 염인 화합물:



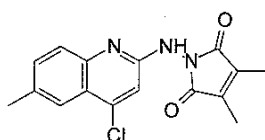
#### 청구항 49

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-클로로나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00738) 또는 이의 염인 화합물:



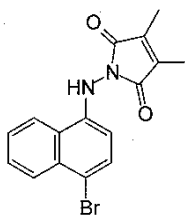
#### 청구항 50

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-클로로-6-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00935) 또는 이의 염인 화합물:



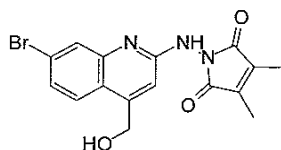
#### 청구항 51

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-브로모나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00942) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 52

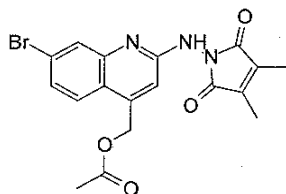
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(7-브로모-4-(히드록시메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01037) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 53

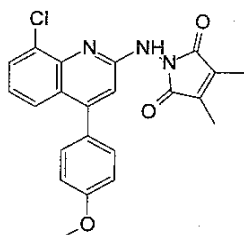
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 {2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸아세

테이트 (S01047) 또는 이의 염인 화합물:



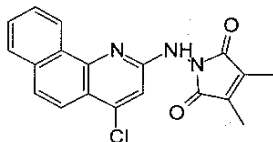
#### 청구항 54

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([8-클로로-4-(4-메톡시페닐)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01191) 또는 이의 염인 화합물:



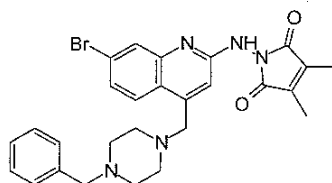
#### 청구항 55

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-클로로벤조[h]퀴놀린-2-일)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01207) 또는 이의 염인 화합물:



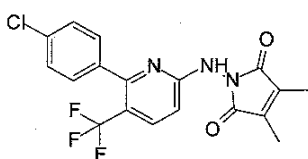
#### 청구항 56

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(7-브로모-4-([4-벤질피페라지닐]메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01268) 또는 이의 염인 화합물:



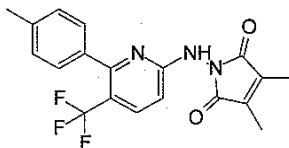
#### 청구항 57

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01371) 또는 이의 염인 화합물:



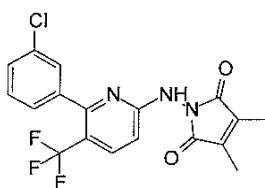
**청구항 58**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-([6-(4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)아졸린-2,5-디온 (S01393) 또는 이의 염인 화합물:



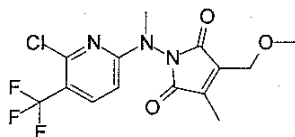
**청구항 59**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01474) 또는 이의 염인 화합물:



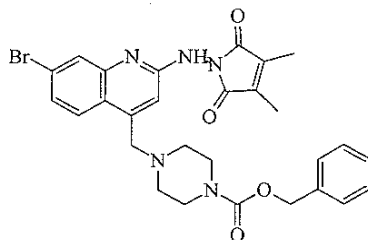
**청구항 60**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노)-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01600) 또는 이의 염인 화합물:



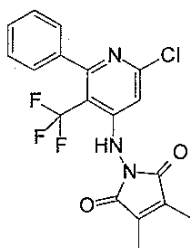
**청구항 61**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 페닐메틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카복실레이트(S01683) 또는 이의 염인 화합물:



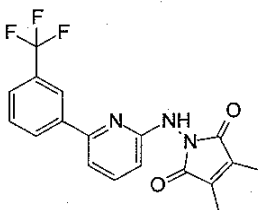
**청구항 62**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-2-페닐-3-(트리플루오로메틸)(4-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01688) 또는 이의 염인 화합물:



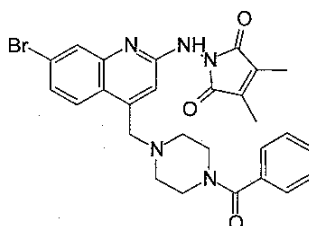
#### 청구항 63

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-({6-[3-(트리플루오로메틸)페닐](2-피리딜)}아미노)아졸린-2,5-디온 (S01691) 또는 이의 염인 화합물:



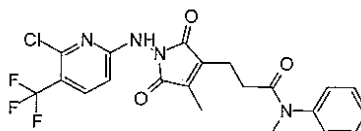
#### 청구항 64

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(7-브로모-4-{[4-(페닐카르보닐)피페라지닐]메틸}(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01699) 또는 이의 염인 화합물:



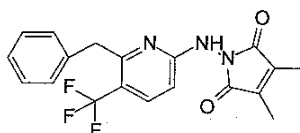
#### 청구항 65

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸-N-페닐프로판아미드 (S01759) 또는 이의 염인 화합물:



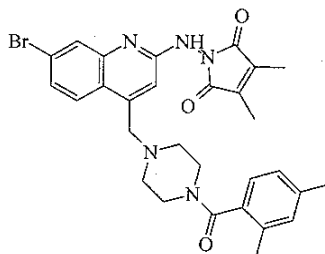
#### 청구항 66

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3,4-디메틸-1-({6-벤질-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노)아졸린-2,5-디온 (S01762) 또는 이의 염인 화합물:



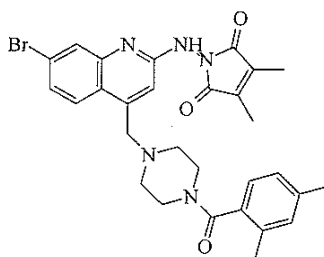
청구항 67

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{{4-((4-((2,4-디메틸페닐)카르보닐)피페라지닐)메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴)}아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01800) 또는 이의 염인 화합물:



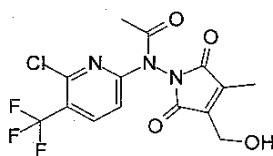
청구항 68

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{{7-브로모-4-((4-((4-메톡시페닐)카르보닐)피페라지닐)메틸)(2-퀴놀릴)}아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01801) 또는 이의 염인 화합물:



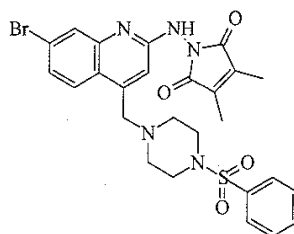
청구항 69

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]-N-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-2,5-디옥소아졸리닐]아세트아미드 (S01820) 또는 이의 염인 화합물:



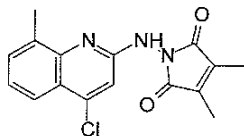
청구항 70

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(7-브로모-4-((4-(페닐설폰닐)피페라지닐)메틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01822) 또는 이의 염인 화합물:



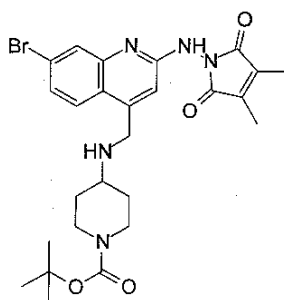
**청구항 71**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-클로로-8-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00871) 또는 이의 염인 화합물:



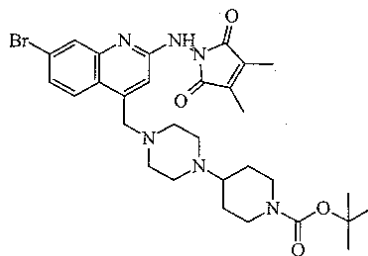
**청구항 72**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3차-부틸 4-[(2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴)메틸]아미노]피페리딘카르복실레이트(S01862) 또는 이의 염인 화합물:



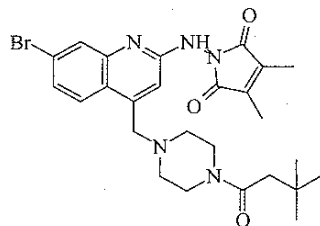
**청구항 73**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3차-부틸 4-[4-[(2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴)메틸]피페라지닐]피페리딘카르복실레이트(S01928) 또는 이의 염인 화합물:



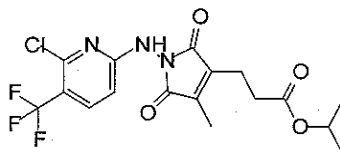
**청구항 74**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[(4-[(4-(3,3-디메틸부타노일)피페라지닐)메틸]-7-브로모(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01929) 또는 이의 염인 화합물:



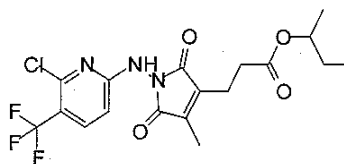
**청구항 75**

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 메틸에틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02022) 또는 이의 염인 화합물:



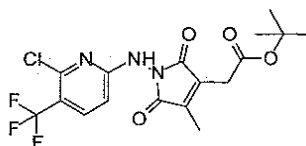
#### 청구항 76

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 메틸프로필 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02264) 또는 이의 염인 화합물:



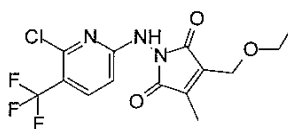
#### 청구항 77

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3차-부틸 2-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)아세테이트 (S02225) 또는 이의 염인 화합물:



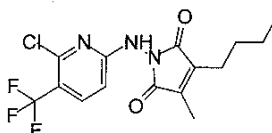
#### 청구항 78

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(에톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S02366) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 79

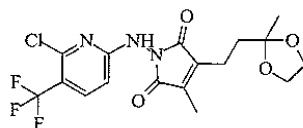
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-부틸-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03448) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 80

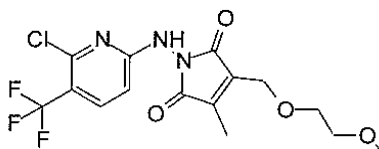
제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[2-(2-메틸(1,3-디옥솔란-2-일))에틸]아졸린-2,5-디온 (S03456) 또는 이의 염인 화합물:





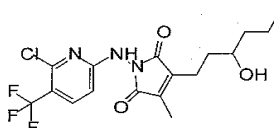
#### 청구항 81

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-[(2-메톡시에톡시)메틸]-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03742) 또는 이의 염인 화합물:



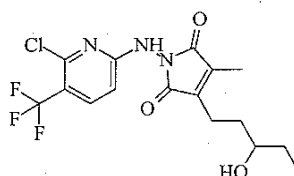
#### 청구항 82

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-(3-히드록시헥실)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03552) 또는 이의 염인 화합물:



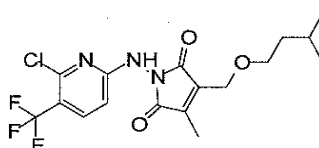
#### 청구항 83

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-(3-히드록시펜틸)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03745) 또는 이의 염인 화합물:



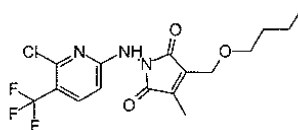
#### 청구항 84

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-3-[(3-메틸부톡시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03405) 또는 이의 염인 화합물:



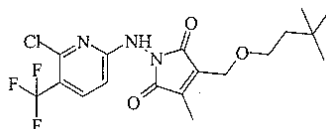
#### 청구항 85

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-(부톡시메틸)-1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03518) 또는 이의 염인 화합물:



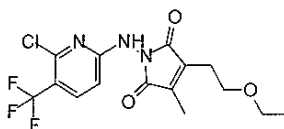
#### 청구항 86

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-[(3,3-디메틸부톡시)메틸]-1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03747) 또는 이의 염인 화합물:



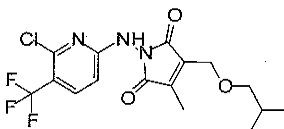
#### 청구항 87

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-(2-에톡시에틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03960) 또는 이의 염인 화합물:



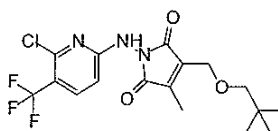
#### 청구항 88

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-3-[(2-메틸프로폭시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03963) 또는 이의 염인 화합물:



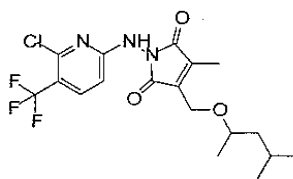
#### 청구항 89

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 3-[(2,2-디메틸프로폭시)메틸]-1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03962) 또는 이의 염인 화합물:



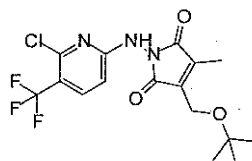
#### 청구항 90

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 4-[(1,3-디메틸부톡시)메틸]-1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03964) 또는 이의 염인 화합물:



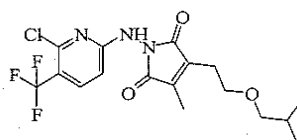
#### 청구항 91

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 4-[(3차-부톡시)메틸]-1-[[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03873) 또는 이의 염인 화합물:



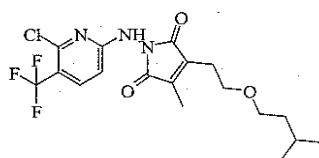
#### 청구항 92

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]-4-메틸-3-[2-(2-메틸프로폭시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03955) 또는 이의 염인 화합물:



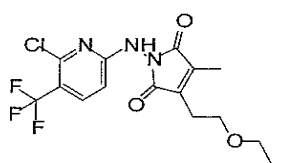
#### 청구항 93

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]-4-메틸-3-[2-(3-메틸부톡시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03956) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 94

제 5항에 있어서, 하기 구조를 지닌 1-[[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노]-3-메틸-4-(2-프로폭시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S04034) 또는 이의 염인 화합물:



#### 청구항 95

제 1항의 화합물을, 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 암 치료용 약제 조성물.

#### 청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176



삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원

[0002] 본 출원은 2007년 4월 11일에 출원된 미국가출원번호 60/911,258호를 우선권으로 주장하며, 이는 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0003] **본 발명의 분야**

[0004] 본 발명은 항암 활성 및/또는 증식 세포에 대한 활성을 갖는 신규한 치환된 아줄 디온 화합물, 및 이러한 화합물을 제조하고 이용하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 치환된 아줄 디온 화합물은 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기시키고/거나 세포 주기 정지에 적응시킨다. 본 발명은 추가 항암 치료와 함께, 또는 추가 항암 치료 없이 암세포를 선택적으로 억제하거나 사멸시키기 위한 치환된 아줄 디온 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명은 암세포를 DNA 손상 제제(DNA-damaging agent), DNA-손상 처리(DNA-damaging treatment) 및/또는 다른 유형의 항암제에 선택적으로 감작(sensitize)시키기 위한, 본원에 제공된 세포 주기 G2-체크포인트를 폐기하는 치환된 아줄 디온 화합물의 용도를 포함한다.

## 배경 기술

[0005] 세포 주기(cell cycle)는 S기 (DNA 복제), M기 (유사분열), 및 이러한 S기와 M기 사이의 두개의 간기 (G1기 및 G2기)를 포함한다. 세포 주기에서의 체크포인트(checkpoint)는 세포 주기 단계들을 통해 정확하게 진행되도록 하고, DNA 완전성(DNA integrity), DNA 복제, 세포 크기, 및 주변 환경을 모니터링하는 것을 포함한다 [Maller (1991) Curr. Opin. Cell Biol., 3:26]. 계놈의 상태를 모니터링하는 세포 주기 체크포인트는 DNA 복제 개시 전 G1 체크포인트, 및 유사분열의 개시 전 G2 체크포인트를 포함한다. G1 체크포인트는 S기에 진입하기 전에 DNA 손상을 검출하고 복구할 수 있으며, 이에 따라 중요한 보호 기능을 제공할 수 있는데, 이는 손상된 DNA가 복제될 때 흔히 돌연변이가 발생하기 때문이다 [Hartwell (1992) Cell 71: 543]. G2 체크포인트는 유사분열 (M기)에 진입하기 전에 DNA 손상을 검출하고 복구할 수 있으며, 이에 따라 중요한 기능을 제공할 수 있는데, 이는 DNA가 복구되지 않은 유사분열은 DNA-손상된 딸 세포를 통해 손상을 증식시킬 수 있거나, 유사분열이 완전히 실패할 수 있기 때문이다. 광범위한 DNA 손상을 복구하지 않은 G1 및 G2 체크포인트를 통한 진행은 대개 세포 사멸을 초래한다.

[0006] 대부분의 암세포가 DNA 손상의 영향으로부터 세포를 보호하는 세포 주기의 두개의 주요 체크포인트 중 하나 또는 둘 모두에서 결함을 나타내기 때문에, 펩티드, 펩티도미메틱(peptidomimetic), 및 "소분자"에 의한 세포 주기 G2 체크포인트의 억제는 암세포를 선택적으로 타겟화하는데 사용되었으며, 이는 G2 체크포인트의 억제가 DNA-손상된 세포(DNA-damaged cell)를 DNA 손상을 복구하지 않고 세포 주기에 재진입하게 할 수 있도록 하는 것이다 [Kawabe T. (2004) "G2 checkpoint abrogators as anti-cancer drugs" Mol Cancer Ther 3: 513-519]. 세포 주기 G2 체크포인트의 분자 메커니즘은 광범위하게 연구되었지만, 종래 연구들에서 치료학적 G2 체크포인트 폐기를 위한 어떠한 단일 분자 타겟도 입증되지 않았다. 가능성이 있는 G2 체크포인트 억제제를 효과적으로 식별하기 위한 표현형을 기초로 한 스크리닝 프로토콜(phenotype-based screening protocol)이 개발되었으며 [Suganuma M. & Kawabe T., 유럽출원번호. 00964563; Sha et al. (2007) Mol Cancer Ther 6: 147-153], 여기서 G2 체크포인트를 폐기하는 펩티드의 세포 주기 표현형을 기초로 한 스크리닝은 세포 주기 G2 체크포인트에서 독특한 작동 메커니즘을 갖는 CBP501을 확인하였다 [Sha et al. (2007) Mol Cancer Ther 6: 147-153].

## 발명의 상세한 설명

[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 세포 증식 질환을 치료하기 위한 화합물을 제공한다. 특히, 본 발명은 3차-부틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아줄린-3-일)프로파노에이트 (교호적으로 S001860, S01860, 또는 S1860로서 칭함, 즉, S001860 = S01860 = S1860); 1-([6-클로로-3-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아줄린-2,5-디온 (S00109 = S0109 = S109); 3-(부톡시메틸)-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아줄린-2,5-디온 (S03518); 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-[(3-메틸부톡시)메틸]아줄린-2,5-디온 (S03405); 3-[(3,3-디메틸부톡시)메틸]-1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸아줄린-2,5-디온 (S03747); 및 관련된 화합물을 포함하는 화합물을 제공하며, 여기서 이러한 화합물들은, 세포 또는 피검체에 투여될 때, 세포 증식 질환과 관련된 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제함을 포함할 수 있는 효과들을 갖는다.

[0009] 본 발명은 세포 증식 질환과 관련된 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 G2 세포 주기 정지에 적응시키는 화합물을 제공한다.

본 발명은 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 세포 주기 정지에 적응시켜 바람직하지 않게 증식하는 세포의 사멸 또는 억제를 초래하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 세포 주기 정지에 적응시켜, DNA-손상된 세포(DNA-damaged cell)의 사멸 또는 억제를 초래하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 암세포에 대해 세포독성 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명은 DNA-손상된 암세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 암세포에 대해 세포독성 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명은 DNA 손상으로 인한 G2 세포 주기 정지 중의 암세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 암세포에 대한 세포독성 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 본 발명은 암세포에 대한 세포독성 활성을 가지면서 정상 세포에 대해서 세포독성 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 화합물을 제공한다. 본 발명은 다른 항암제 및 다른 항암 치료, 특히 DNA-손상 항암제(DNA-damaging anti-cancer agent) 및 DNA-손상 항암 치료의 세포독성 효과를 증대시킬 수 있는 화합물을 제공한다. 본 발명은 다른 항암제 및 다른 항암 치료, 특히 DNA-손상 항암제 및 DNA-손상 항암 치료에 대해 세포를 감작(sensitize)시킬 수 있는 화합물을 제공한다. 본 발명은 본원에 기술된 화합물을 제조하고 이용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유한 약제 조성물을 제공한다.

[0010]

본 발명은 세포 증식 질환을 치료하는데 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 본 발명은 암을 치료하는데 사용하기 위한, 예를 들어 양성 및 악성 종양 세포, 백혈병 세포, 림프종 세포, 또는 다발성 골수종 세포와 관련된 요망되지 않는 세포 증식을 치료하기 위한 화합물을 제공한다. 본 발명은 암세포와 같은 바람직하지 않게 증식하는 세포, 예를 들어 양성 및 악성 종양 세포, 백혈병 세포, 림프종 세포, 또는 다발성 골수종 세포에서의 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하는데 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 본 발명은 암세포와 같은 바람직하지 않게 증식하는 세포, 예를 들어 양성 및 악성 종양 세포, 백혈병 세포, 림프종 세포, 또는 다발성 골수종 세포에서의 G2 세포 주기 정지에 적응시키는데 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0011]

본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을, 생체내, 생체외, 또는 시험관내로 투여함으로써 세포 증식 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 피검체에 투여함으로써 세포 증식 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 림프종, 골수종, 또는 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암인 세포 증식 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 한 화합물을 투여하고, 적어도 하나의 추가적인 항암 치료, 예를 들어 DNA-손상 제제 또는 DNA-손상 처리를 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.

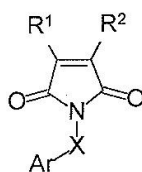
[0012]

본 발명은 세포를, DNA-손상 제제 또는 DNA-손상 처리와 함께 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약제 조성물과 접촉시킴으로써 세포를 사멸시키거나 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 세포를, DNA-손상 제제 또는 DNA-손상 처리와 함께 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약제 조성물과 접촉시킴으로써 세포를 DNA-손상 제제 및/또는 DNA-손상 처리에 선택적으로 감작시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 다른 치료제를 투여하거나 투여하지 않으면서 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하는데 충분한 양으로 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약제 조성물을 세포에 투여함을 포함하는, 바람직하지 않게 증식하는 세포에서 아포토시스(apoptosis), 괴사, 및/또는 유사분열 카타스트로피(mitotic catastrophe)를 유발시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 다른 치료를 투여하거나 투여하지 않으면서, 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하는데 충분한 양으로 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 약제 조성물을 피검체에 투여함을 포함하는, 피검체에서 바람직하지 않게 증식하는 세포에서 아포토시스, 괴사, 및/또는 유사분열 카타스트로피를 유발시키는 방법을 제공한다.

[0013]

표현형을 기초로 한 스크리닝(Phenotype-based screening)은 G2-정지된 세포에서 G2 세포 주기 정지에 적응시키는 본 발명의 화합물의 능력을 측정하기 위해 사용되었다. G2 세포 주기 정지에 대한 적응 및 세포 주기로의 재진입(re-entry)은 사전에 G2-정지된 세포의 사멸, 또는 사전에 G2-정지된 세포의 추가 증식 억제(저해)를 야기시킬 수 있다. 비제한적인 구체예에서, G2 세포 주기 정지에 적응시키는 능력은 G2 정지가 조사(irradiation) (예를 들어, 감마( $\gamma$ ) 방사선 또는 X-선 방사선)에 의해 유도된 세포를 다양한 농도, 및 각 화합물에 대해 각각의 농도로 본 발명의 화합물과 접촉시키고, G1기에서 세포의 비율을 결정하여 G2 정지를 이탈하고 세포 주기에 재진입하는 세포의 비율을 결정함으로써 측정된다. 각 화합물에 대한  $IC_{50}$  값은 한 화합물에 대해 측정된 G1기에서의 세포 비율의 1/2-최대 증가(half-maximal increase)(G1 증대)를 야기시키는 투약량 (대개  $\mu M$ )으로서 계산된다. 본 발명의 특정 화합물은 상기에 기술된 바와 같이 G2-정지된 세포에 대한 활성에 대한 소분자 라이브러리의 표현형을 기초로 한 스크리닝에 의해 초기에 확인된다.

[0014] 본 발명은 하기 구조식 (I)의 화합물, 또는 임의의 이러한 화합물의 염을 제공한다:

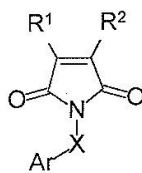


(I)

[0015]

[0016] 상기 식에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 알킬티오, 할로젠, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 또는 H로부터 선택되며, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 또한 융합 고리 구조(fused ring structure)를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며; X는 O, S,  $NR^3$ , 또는  $CR^4R^5$ 이며; Ar은 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴, 모노시클릭 아릴, 폴리시클릭 아릴, 및 비-아릴 (비-방향족)고리와 융합된 아릴을 포함하는, 아릴 또는 치환된 아릴이며;  $R^3$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아실, 또는 N을 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부이며;  $R^4$  및  $R^5$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 둘 모두는 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며;  $R^4$  또는  $R^5$ 는 또한 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부일 수 있다.

[0017] 본 발명은 피검체에 유효량의 하기 구조식 (I)의 화합물, 또는 임의의 이의 화합물의 염을 투여함을 포함하여 세포 증식 질환을 치료하는 방법을 제공한다:



(I)

[0018]

[0019] 상기 식에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 알킬티오, 할로젠, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 또는 H로부터 선택되며, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 또한 융합 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며; X는 O, S,  $NR^3$ , 또는  $CR^4R^5$ 이며; Ar은 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴, 모노시클릭 아릴, 폴리시클릭 아릴, 및 비-아릴 (비-방향족)고리와 융합된 아릴을 포함하는, 아릴 또는 치환된 아릴이며;  $R^3$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아실, 또는 N을 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부이며;  $R^4$  및  $R^5$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 둘 모두는 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며;  $R^4$  또는  $R^5$ 는 또한 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부일 수 있다. 본 발명은 유효량의 구조식 (I)의 화합물을 생체내, 생체외, 또는 시험관내로 투여함을 포함하는 세포 증식 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명은 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 세포 주기 G2 정지에 적응시키는 화합물을 제공하며, 여기서 이러한 화합물들은, 세포 또는 피검체에 투여될 때, 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 이의 성장을 억제함을 포함할 수 있는 효과를 지니며, 상기 화합물들은 하기 기술된 화합물, 또는 임의의 이러한 화합물의 염을 포함한다:

[0021] 3차-부틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일) 프로파노에이트 (S01860);

- [0022] 에틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일) 프로파노에이트 (S01861),
- [0023] 3,4-디메틸-1-[(4,7,8-트리클로로(2-퀴놀릴)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01078),
- [0024] 1-[(8-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01247),
- [0025] 3차-부틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카르복실레이트 (S01589),
- [0026] 메틸 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01648),
- [0027] 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드 (S01796),
- [0028] 1-([7-브로모-4-({4-[(2-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01879),
- [0029] 1-([3-브로모-6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01981),
- [0030] 1-([6-클로로-3-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00109),
- [0031] 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00170),
- [0032] 1-([6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01007),
- [0033] 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-3-(3-메틸부틸)아졸린-2,5-디온 (S01554),
- [0034] 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01599),
- [0035] 1-([7,8-디클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01455),
- [0036] 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N,N-디에틸프로판아미드 (S01711),
- [0037] 디에틸 2-[(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)메틸]프로판-1,3-디오에이트 (S01712),
- [0038] N-(3차-부틸)-3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로판아미드 (S01758),
- [0039] 1-([7-브로모-4-({4-[(3-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01925),
- [0040] 1-([6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00994),
- [0041] 1-[(4,8-디클로로(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01005),
- [0042] 3,4-디메틸-1-([6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01266),
- [0043] 1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(히드록시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01470),
- [0044] N-(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)-N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아세트아미드 (S01473),
- [0045] 1-([7-브로모-4-({4-[(2-클로로페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01878),
- [0046] 3-(1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸프로판아미드 (S01883),
- [0047] 1-[(8-클로로(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00585),
- [0048] 3,4-디메틸-1-[(3,4,5-트리클로로페닐)아미노}아졸린-2,5-디온 (S00832),
- [0049] 3,4-디메틸-1-([4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S00873),

- [0050] 1-[(7-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01311),
- [0051] 1-{[6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}- (3,4-디메틸메틸아졸린-2,5-디온 (S01313),
- [0052] 3,4-디메틸-1-{[6-(2-메틸프로필)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01457),
- [0053] 1-{[6-클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01737),
- [0054] 메틸 3-(1-{[4-(4-{[3차-부틸]옥시카르보닐}피페라지닐)메틸]-7-브로모(2-퀴놀릴)}아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S01865),
- [0055] 1-({4-[4-{[4-(디메틸아미노)페닐]카르보닐}피페라지닐]메틸]-7-브로모(2-퀴놀릴)}아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01880),
- [0056] 1-[(3-클로로이소퀴놀릴)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01098),
- [0057] 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-에틸-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01553),
- [0058] 1-{[4-클로로-6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01734),
- [0059] N-[1-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모(4-퀴놀릴)} 메틸) 피롤리딘-3-일](3차-부톡시)카르복사미드 (S01864),
- [0060] 1-{[7-브로모-4-({4-[4-플루오로페닐]카르보닐}피페라지닐)메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01877),
- [0061] 6-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-3-(트리플루오로메틸)피리딘- 2-카르보니트릴 (S01475),
- [0062] 2-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]아미노}-4,5,6,7-테트라히드로이소인돌-1,3-디온 (S00186),
- [0063] 1-{[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00516),
- [0064] 1-[(4-클로로나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00738),
- [0065] 1-[(4-클로로-6-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00935),
- [0066] 1-[(4-브로모나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00942),
- [0067] 1-{[7-브로모-4-(히드록시메틸)(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01037),
- [0068] {2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸아세테이트 (S01047),
- [0069] 1-{[8-클로로-4-(4-메톡시페닐)(2-퀴놀릴)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01191),
- [0070] 1-[(4-클로로벤조[h]퀴놀린-2-일)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01207),
- [0071] 1-[(7-브로모-4-{[4-벤질피페라지닐]메틸}(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01268),
- [0072] 1-{[6-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01371),
- [0073] 3,4-디메틸-1-{[6-(4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01393),
- [0074] 1-{[6-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01474),
- [0075] 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]메틸아미노}-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S01600),
- [0076] 페닐메틸 4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라진카르복실레이트 (S01683),
- [0077] 1-{[6-클로로-2-페닐-3-(트리플루오로메틸)(4-피리딜)]아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01688),
- [0078] 3,4-디메틸-1-{[6-[3-(트리플루오로메틸)페닐](2-피리딜)]아미노}아졸린-2,5-디온 (S01691),
- [0079] 1-[(7-브로모-4-{[4-(페닐카르보닐)피페라지닐]메틸}(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01699),
- [0080] 3-(1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸-N-페닐프로판아미드 (S01759),



- [0081] 3,4-디메틸-1-{{6-벤질-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}아졸린-2,5-디온 (S01762),
- [0082] 1-{{4-({4-[(2,4-디메틸페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴)}아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01800),
- [0083] 1-{{7-브로모-4-({4-[(4-메톡시페닐)카르보닐]피페라지닐}메틸)(2-퀴놀릴)}아미노}-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01801),
- [0084] N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]-N-[4-(히드록시메틸)-3-메틸-2,5-디옥소아졸리닐]아세트아미드 (S01820),
- [0085] 1-[(7-브로모-4-{{4-(페닐설폰닐)피페라지닐}메틸}(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01822),
- [0086] 1-[(4-클로로-8-메틸(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S00871),
- [0087] 3차-부틸 4-[(2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)아미노]피페리딘카복실레이트(S01862),
- [0088] 3차-부틸 4-[4-({2-[(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}메틸)피페라지닐]피페리딘카복실레이트(S01928),
- [0089] 1-[(4-{{4-(3,3-디메틸부타노일)피페라지닐}메틸}-7-브로모(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 (S01929),
- [0090] 메틸에틸 3-(1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02022)
- [0091] 메틸프로필 3-(1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트 (S02264)
- [0092] 3차-부틸 2-(1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)아세테이트 (S02225)
- [0093] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S02366)
- [0094] 3-부틸-1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03448)
- [0095] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-3-[2-(2-메틸(1,3-디옥솔란-2-일))에틸]아졸린-2,5-디온 (S03456)
- [0096] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-3-[(2-메톡시에톡시)메틸]-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03742)
- [0097] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-(3-히드록시헥실)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03552)
- [0098] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-(3-히드록시펜틸)-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03745)
- [0099] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-3-[(3-메틸부톡시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03405)
- [0100] 3-(부톡시메틸)-1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03518)
- [0101] 3-[(3,3-디메틸부톡시)메틸]-1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03747)
- [0102] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-3-(2-에톡시에틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03960)
- [0103] 1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸-3-[(2-메틸프로폭시)메틸]아졸린-2,5-디온 (S03963)
- [0104] 3-[(2,2-디메틸프로폭시)메틸]-1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-4-메틸아졸린-2,5-디온 (S03962)
- [0105] 4-[(1,3-디메틸부톡시)메틸]-1-{{6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)}아미노}-3-메틸아졸린-2,5-디온



(S03964)

[0106] 4-[(3차-부톡시)메틸]-1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-메틸아졸린-2,5-디온 (S03873)

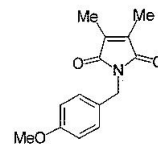
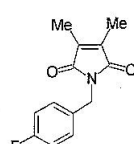
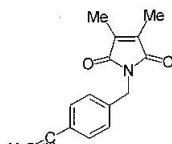
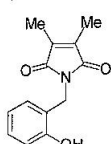
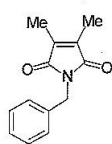
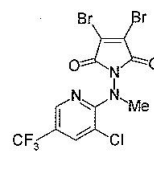
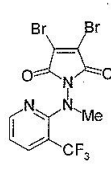
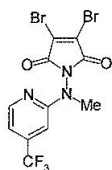
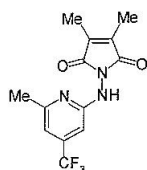
[0107] 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-3-[2-(2-메틸프로폭시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03955)

[0108] 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-4-메틸-3-[2-(3-메틸부톡시)에틸]아졸린-2,5-디온 (S03956)

[0109] 1-{[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노}-3-메틸-4-(2-프로폭시에틸)아졸린-2,5-디온 (S04034).

[0110] 본 발명의 추가적인 구체예들은 합성되고 시험되었으며, 하기 상세한 설명에, 및 본원에 기술된 실시예, 표, 및 도면에 상세히 기술되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점들은 상세한 설명, 실시예, 표, 도면, 및 청구범위로부터 명확하게 될 것이다.

[0111] 하기의 임의의 구조를 갖는 화합물을 함유한 조성물은 청구되지 않는다:



[0112]

[0113]

### 도면의 간단한 설명

[0114] 도 1은 X-선 조사 (10 Gy)에 의해 G2기에서 사전-정지된 주르카트 세포(Jurkat cell)를 명시된 투약량의 화합물 S00109 (흰색 다이아몬드) 및 화합물 S01860 (검정색 다이아몬드)로 24 시간 동안 처리한 후 G1기에서 세포의 비율(percentage)을 도시한 것이다.

[0115] 도 2는 X-선 조사 (10 Gy)에 의해 G2기에서 사전-정지되고 1  $\mu$ M (흰색 사각형) 및 0.3  $\mu$ M (검정색 원)의 화합물 S00109로 최대 24 시간의 처리 시간 동안 처리한 주르카트 세포에서의 히스톤 H3 포스포릴화 수준 (%)을 도시한 것이다.

[0116] 도 3은 주르카트 세포를 X-선 조사 (전체 선량 10 Gy) 및 명시된 시간 동안 1  $\mu$ M의 화합물 S00109로 연속적으로 처리한 후에 포스포릴화된  $\gamma$ H2AX의 수준을 나타낸 면역블롯(immunoblot)의 이미지이며, 여기서 포스포릴화된  $\gamma$ H2AX는 anti-포스포-히스톤 H2AX 및 면역 블록의 10분 노출을 이용하여 검출되었으며, 왼쪽에서부터 오른쪽으로, M은 라벨링된 분자량 표준물을 도시한 것이며; 레인 1은 조사되지 않고 S00109 처리되지 않은 세포 (대조군 세포)를 도시한 것이며; 레인 2는 조사하고 24시간 후 (S00109 처리하지 않음)의 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 3은 조사하고 48시간 후 (S00109 처리하지 않음)의 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 4는 S00109 처리의 0 시간의 (조사 이후 24 시간) 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 5는 S00109 처리하고 3 시간 후의 (조사 이후 27 시간) 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 6은 S00109 처리하고 9 시간 후의 (조사 이후 33

시간) 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 7은 S00109 처리하고 15 시간 후의 (조사 이후 39 시간) 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 8은 S00109 처리하고 21 시간 후의 (조사 이후 45 시간) 조사된 세포를 도시한 것이며; 레인 9는 S00109 처리하고 24 시간 후의 (조사 이후 48 시간) 조사된 세포를 도시한 것이다.

[0117] 도 4는 화합물 S00109 만으로 처리되고 조사되지 않은 (0 Gy, 흰색 원으로 표시) 세포와, X-선 조사 (전체 선량 1 Gy, 검정색 원으로 표시; 전체 선량 3Gy, 흰색 사각형으로 표시)와 함께 화합물 S00109로 처리된 세포에 대해, HCT 116 세포를 0 내지 4  $\mu$ M(x-축)의 화합물 S00109로 처리한 후의 콜로니 총수 (y-축)를 도시한 것이며, 여기서 콜로니 총수의 감소는 세포 성장 억제 및/또는 세포 사멸을 나타내는 것이다.

[0118] 도 5는 하기와 같이 ARH-77을 0 내지 10  $\mu$ g/ml 농도(x-축)의 화합물 S00109로 시험관내 처리한 후 subG1기에서의 세포의 비율 (y-축)을 도시한 것이며: x-축에 명시된 농도의 화합물 S00109 만으로 처리된 ARH-77 세포 (검정색 다이아몬드, 진한 라인으로 표시된 "S109 단독"); 2ng/ml의 텍사메타손과 함께 x-축에 명시된 농도의 화합물 S00109로 처리된 ARH-77 세포 (흰색 사각형, 짧은 대시 라인으로 표시된 "Dex2ng/ml"); 20ng/ml의 텍사메타손과 함께 x-축에 명시된 농도의 화합물 S00109로 처리된 ARH-77 세포 (흰색 삼각형, 점-대시(dot-dash) 라인으로 표시된 "Dex20ng/ml"); 및 200ng/ml의 텍사메타손과 함께 x-축에 명시된 농도의 화합물 S00109로 처리된 ARH-77 세포 (흰색 원, 긴 대시 라인으로 표시된 "Dex200ng/ml"); 여기서 subG1기는 세포 사멸을 나타내는 것이다.

[0119] 도 6은 하기와 같이 이식 후 1일, 2일 및 3일째에 복막내 주입에 의해 처리된 마우스에 대해,  $1.9 \times 10^6$  ARH-77 세포가 복막내로 이식된 SCID 마우스에 대한 이식후 최대 80일 동안의 생존 분석을 도시한 것이다 (x-축, 이식후 날짜; y-축, 마우스 생존률 (%)): 비히클 만으로 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 대시 라인); 50 mg/kg 화합물 S00109로 처리된 마우스 ("S109" 진한 선); 및 2 mg/kg 텍사메타손으로 처리된 마우스 ("텍사" 점-대시 라인).

[0120] 도 7은 하기와 같이 이식 후 1일째에 화합물의 단일 경구 투여에 의해 처리된 마우스에 대해,  $0.8 \times 10^6$  ARH-77 세포가 복막내로 이식된 SCID 마우스에 대한 이식 후 최대 85일 동안의 생존 분석을 도시한 것이다 (x-축, 이식후 날짜; y-축, 마우스 생존률 (%)): 비히클로만 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 대시 라인); 경구적으로 750 mg/kg 화합물 S00109로 처리된 마우스 ("S109" 점선); 및 경구적으로 750 mg/kg 화합물 S001860으로 처리된 마우스 ("S1860" 대시 라인(dash line)).

[0121] 도 8은 하기와 같이 이식 후 1일 및 2일째에 화합물의 하루에 한번 경구 투여에 의해 처리된 마우스에 대해,  $4.1 \times 10^6$  ARH-77 세포가 복막내로 이식된 SCID 마우스에 대한 이식 후 최대 50일 동안의 생존 분석을 도시한 것이다 (x-축, 이식후 날짜; y-축, 마우스 생존률 (%)): 2일 동안 하루에 한번씩 비히클로만 경구적으로 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 진한 선); 2일 동안 하루에 한번씩 250 mg/kg 화합물 S003518로 경구적으로 처리된 마우스 ("S3518" 점선); 2일 동안 하루에 한번씩 250 mg/kg 화합물 S003405로 경구적으로 처리된 마우스 ("S3405" 대시 라인); 및 2일 동안 하루에 한번씩 250 mg/kg 화합물 S003747로 경구적으로 처리된 마우스 ("S3747" 점-대시 라인)

[0122] **발명의 상세한 설명**

[0123] **정의**

[0124] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명에 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어는 달리 명기하지 않는 한 이들에 속하는 의미를 갖는다.

[0125] 본원에 기술된 모든 출판물, 특허, 및 특허 출원 및 ATCC 기탁번호(ATCC deposit)는 모든 목적을 위해 본원에 분명히 참고문헌으로 포함된다.

[0126] 용어 "DNA 손상 처리(DNA-damaging treatment)" 및 "DNA 손상 제제(DNA-damaging agent)"는 DNA-손상 약물 (제제), DNA-손상 수준의 X선, 감마( $\gamma$ ), 또는 UV선의 조사, 여러 종류의 환경적 쇼크, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, DNA를 직접 또는 간접적으로 손상시키는 임의의 제제 또는 처리를 칭한다. DNA-손상 처리 또는 DNA-손상 제제는 예를 들어 DNA 구조를 파괴하거나 DNA 합성을 방해하기 위해 DNA 상에서 직접적으로 작용할 수 있거나, 예를 들어 미소관 또는 DNA 토포아이스오머라제(topoisomerase)의 기능을 파괴하거나 억제하기 위해 DNA 합성 및 복제에서 수반되는 다른 세포계에서 이의 영향에 의해 DNA 상에 간접적으로 작용할 수 있는 것으로 이해된다. DNA-손상 제제의 특정 예로는 알킬화제, 니트로소우레아, 항-대사산물, 식물 알칼로이드, 식물

추출물, 방사성동위원소, 스테로이드 호르몬이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. DNA-손상 제제의 추가예로는 또한 "DNA-손상 약물" 또는 "항암 약물" 또는 "항암제" 또는 "DNA-손상 항암제"로서 공지된 제제, 예를 들어 5-플루오로우라실(5-FU), 카페시타빈, S-1(Tegafur, 5-클로로-2,4-디하이드록시피리딘 및 옥손산), 5-에티닐우라실, 아라비노실 시토신(ara-C), 5-아자시티딘(5-AC), 2',2'-디플루오로-2'-데옥시시티딘(dFdC), 퓨린 항-대사산물(머캅토피린, 아자티오피린, 티오구아닌), 겐시타빈 (Gemzar®), 보르테조미브(bortezomib, Velcade®), 펜토스타틴, 알로푸리놀, 2-플루오로-아라비노실-아데닌(2F-ara-A), 하이드록시우레아, 황 머스타드(비스클로로에티히설파이드), 메클로르에타민, 멜팔란, 멜파란, 빈크리스틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, AZQ, 미토마이신 C, 디언하이드로갈락티톨, 디브로모두시톨, 알킬 설포네이트(부설판), 니트로소우레아(BCNU, CCNU, 4-메틸 CCNU 또는 ACNU), 프로카바진, 데카바진, 레베카마이신, 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신(아드리아마이신; ADR), 다우노루비신(세루비신), 이다루비신(이다마이신) 및 에피루비신(엘렌스), 안트라사이클린 유사체, 예컨대 미토크산트론, 악티니마이신 D, 비-인터칼레이팅 토포이소머라제 억제제, 예컨대 에피포도필로톡신(에토포사이드=VP16, 테니포사이드=VM-26), 포도필로톡신, 블레오마이신(Bleo), 페플레오마이신, 탁산, 핵산과 부가물을 형성하는 화합물, 예컨대 백금 유도체, 예를 들어 시스플라틴(CDDP), 시스플라틴의 트랜스 유사체, 카르보플라틴, 이프로플라틴, 테트라플라틴 및 옥살리플라틴, 뿐만 아니라 캅토테신, 토포테칸, 이리노테칸(CPT-11) 및 SN-38이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. DNA-손상 처리의 특정 예로는 방사선, 예를 들어 자외선(UV), 적외선(IR), X-선,  $\alpha$ 선,  $\beta$ 선 또는  $\gamma$ 선 뿐만 아니라 환경적 쇼크, 예컨대 고열이 포함된다. 당업자는 다른 DNA 손상 제제 및 DNA 손상 처리를 확인하고 사용할 수 있다.

[0127]

용어 "본 발명의 화합물"은 본원에 기술된 구조 및 활성을 갖는 분자를 칭하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 분리되거나, 순수하거나, 실질적으로 순수한 것일 수 있거나, 다른 성분들의 혼합물을 함유한 조성물 중에 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물을 함유한 조성물의 순도는 예를 들어, 분석화학 기술, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 또는 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS), 또는 가스 크로마토그래피-질량 분석법 (GS-MS), 또는 당업자에게 공지된 다른 분석 기술을 이용하여 결정될 수 있다. 본원에 제공된 조성물은 적합한 비히클, 담체, 부형제, 불활성 성분 등과의 혼합물 중에, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 요망되는 경우, 본원에 제공된 조성물은 적합한 비히클, 담체, 부형제, 불활성 성분 등과의 혼합물 중에, DNA-손상 제제 등을 포함한 추가 활성 성분, 및 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.

[0128]

용어 "약제 조성물" 또는 "약제"는 피검체에서 약제학적 사용을 위해 적합한 조성물, 예를 들어 항암제를 칭한다. 피검체는 본 발명의 화합물이 세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하고/거나 G2 정지에 적응시키는 임의의 동물일 수 있다. 특히, 피검체는 포유동물, 예를 들어, 말, 소, 개, 고양이, 또는 인간일 수 있다. 본 발명의 약제 조성물은 약리학적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있는 제형이다.

[0129]

용어 "세포 증식 질환" 또는 "증식성 질환" 또는 "세포 증식성 질환" 또는 "증식성 상태" 또는 "요망되지 않는 세포 증식에 의해 특징되는 상태" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 요망되지 않거나 원치 않거나 비정상적인 세포 증식에 의해 특징되는 상태, 요망되지 않거나 원치 않거나 비정상적인 세포 생존에 의해 특징되는 상태, 및 불완전하거나 비정상적인 아포토시스에 의해 특징되는 상태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 세포의 비정상적이거나 요망되지 않는 증식에 의해 특징되는 임의의 병리학적 또는 비-병리학적 생리적 상태를 칭하는 것으로 이해된다. 용어 "세포 증식" 및 이의 문법상 동의어는 세포 분열의 결과로서의 세포 수의 증가 및 예를 들어 유사분열 후 딸세포의 성장에 의한, 세포 성장의 결과로서의 세포의 총질량의 증가 모두를 포함하는 것으로 이해된다. "세포 증식 질환" 또는 "증식성 질환" 또는 "증식성 상태" 또는 "요망되지 않는 세포 증식에 의해 특징된 상태"의 비제한적인 일례는 암, 예를 들어, 림프종, 골수종, 육종, 백혈병, 또는 본원에 기술되고 당업자에게 공지된 신생물 질환 (neoplastic disorder)과 관련된 세포와 같은 암세포의 요망되지 않거나 원치 않거나 비정상적인 증식 및 생존이다.

[0130]

용어 "세포를 사멸시키거나 억제하다" 또는 "세포를 사멸시키거나 억제하는" 또는 "바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하다" 또는 "타겟 세포를 사멸시키거나 억제하다" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 유효량의 본 발명의 화합물과의 접촉된 결과를 칭하는 것으로 이해된다. 용어 "사멸하다" 또는 "사멸하는"은 세포 상에서 본 발명의 화합물의 영향으로부터 초래된 세포 사멸, 특히 암세포와 같은 바람직하지 않게 증식하는 세포의 사멸을 칭하는 것으로 이해되며, 여기서 사멸은 세포의 환경에 따라, 아포토시스, 유사분열 카타스트로피, 괴사 또는 다른 원인에 기인한 것일 수 있다. 용어 "억제하다" 또는 "억제하는"은 세포 상에서 본 발명의 화합물의 영향으로부터 초래된 세포 증식의 억제를 칭하는 것으로 이해되며, 여기서 억제는 부분적이거나 완전한 억제일 수 있다. 본 발명의 화합물은 세포가 분화를 중지하고 계속 성장하거나 세포가 매우 서서히 분화

할 수 있거나, 세포가 매우 서서히 성장할 수 있거나, 암세포가 전이 이전 상태(pre-metastatic state)에서 전이 상태 등으로 진행하지 않을 수 있도록, 세포의 부분적 억제를 야기시킬 수 있다. 본 발명의 화합물은 세포가 분화되지 않거나 성장하지 않는, 특히 바람직하지 않게 증식하는 세포는 분화하거나 성장하지 않는 완전한 억제를 야기할 수 있다.

[0131]

용어 "유효량" 또는 "충분한 양" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 적어도 하나의 요망되는 효과를 형성시키기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 칭하는 것으로 이해된다. 유효량은 세포 사멸; 세포 증식 감소; 세포 수 감소; 세포 성장 억제; 세포 크기 감소; 세포 생존율 감소; 세포 대사 감소; 아폽토시스; 유사분열 카타스트로피; 세포 주기 정지에 적응 (즉, 세포 주기 정지로부터 이탈하여 대개 세포 주기로 재진입을 초래함); 세포 손상 또는 세포독성의 마커; 종양 축소와 같은 세포 손상 또는 세포독성의 간접적 지시제; 피검체의 생존 개선; 또는 요망되지 않거나 원치않거나 비정상적인 세포 증식과 관련된 마커의 소실을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 여러 측정법에 의해 결정된다. 예를 들어, 특정 세포 또는 세포 유형의 요망되지 않는 증식을 억제하는 것이 바람직한 경우, 유효량은 세포 또는 세포 유형의, 세포 분화를 검출가능하게 감소시키거나, 세포 대사를 감소시키거나, 세포 사멸을 증가시키거나, 세포 생존율을 감소시키는 양일 것이다. 바람직한 효과는 선택적 효과일 수 있으며, 예를 들어, "유효량"은 비-타겟 세포에 대해 세포 독성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 타겟 세포를 사멸시키거나 억제하는 양, 또는 피검체에 악영향을 거의 또는 전혀 미치지 않으면서 세포 증식 질환을 지닌 피검체에 바람직한 치료학적 잇점을 나타내는 양이다. 세포 증식 질환은 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있으며, 여기서 유효량의 적어도 하나의 화합물은 세포를 치료하기 위해 시험관내 또는 생체외로 투여될 수 있거나, 화합물은 세포 증식 질환을 지닌 피검체에 생체내로 투여될 수 있다.

[0132]

용어 "세포 주기 G2 체크포인트" 또는 "G2 체크포인트" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 세포 주기의 G2기의 마지막에 발생하는 G2 체크포인트를 칭하는 것이다. DNA 합성 (S기, 유사분열을 위한 준비 중에 DNA 복제)과 유사분열 (M기, 딸세포를 형성시키기 위한 세포 분열) 사이의 G2 "간기" 동안에, 세포는 계속 성장하고 신규한 단백질을 형성시킨다. G2기의 마지막에서의 G2 체크포인트는 세포가 유사분열 (M기)에 용이하게 진입하게 하기 위한 복수의 인자를 체크하는 조절 체크포인트이다. G2 체크포인트의 기능은 DNA 손상을 검출하는 것을 포함한다. G2 체크포인트를 통과하는 경우에, M기로의 진입이 개시된다. G2 체크포인트가 DNA 손상을 검출하는 경우, G2 체크포인트는 신호를 발생시켜 "세포 주기 정지" 또는 "G2 세포 주기 정지" 또는 "G2 정지"에 이르게 할 수 있으며, 이는 DNA 복제 및 복구가 완료될 때까지 유사분열의 개시를 제한하고, 이에 의해 DNA 손상의 딸 세포로의 전달을 방지한다. DNA 손상이 G2 체크포인트 및 특정 G2 체크포인트-관련 세포 활성을 유발시키거나 활성화시키기 때문에, 용어 "DNA 손상-유도된 G2 체크포인트" 및 이의 문법상 동의어는 또한 특정 문맥에서 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 또한 DNA 손상-유도된 G2 체크포인트는 DNA-손상 제제 또는 처리에 의해 유도되거나 유발될 수 있는 것으로 이해된다.

[0133]

용어 "G2 체크포인트를 폐기하다" 또는 "세포 주기 G2 체크포인트를 폐기하다" 또는 "G2 체크포인트의 폐기" 또는 "G2 폐기" 또는 "G2 체크포인트 폐기" 또는 G2 체크포인트를 파괴하다" 또는 "G2 체크포인트를 저해하다" 또는 "G2 체크포인트를 억제하다" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 G2 체크포인트를 폐기하거나, 파괴하거나, 저해하거나, 억제하는 본 발명의 능력을 칭하는 것으로 의도된다. G2 체크포인트가 폐기되는 세포는 G2 체크포인트 활성의 완전 부재(complete absence)를 지닐 수 있다 (G2 체크포인트 정지, 또는 완전한 G2 체크포인트 폐기). G2 체크포인트가 폐기되는 세포는 세포가 G2 체크포인트에 존재하는 시간의 감소를 나타낼 수 있으며, 예를 들어 G2 체크포인트는 적절한 조건하에서 수분, 수시간, 수일, 수주 또는 그 이상의 기간으로 감소한다. 예를 들어, G2 체크포인트 시간의 감소는 본 발명의 화합물과 접촉될 때 대개 특정 시간, 예를 들어 4 시간 동안 G2에 존재하는 세포가 4 시간 미만, 예를 들어, 3.5, 3, 2.5, 2, 1 또는 그 이하의 시간 동안 G2에 존재함을 의미할 것이다. 이에 따라, "G2 체크포인트 폐기"는 임의 양의 G2 체크포인트 폐기를 칭한다. G2 체크포인트 폐기의 결과는 세포가 DNA 복구없이 유사분열 (M기)에 진입한다는 것으로 이해되며, 이는 손상되지 않은 (정상) 세포 상에서 해로운 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않을 것이고, DNA-손상된 세포 상에서 심각한 부작용을 초래하여, 종종 아폽토시스, 유사분열 카타스트로피, 또는 괴사로 기인한 세포 사멸을 초래할 것이다.

[0134]

"세포 주기 정지" 또는 "G2 세포 주기 정지" 또는 "G2 정지" "G2-M 세포 주기 정지" 또는 이의 임의의 문법상 동의어는 세포가 G2기에서 "정지된" 것으로 여겨질 수 있도록 세포가 유사분열(M기)에 진입하기 위해 G2기를 벗어나지 않도록 하는 상태를 칭한다. G2 세포 주기 정지는 흔히 수많은 암세포와 같은 DNA-손상된 세포에서 관찰된다. G2 세포 주기 정지는 G2 체크포인트의 특정 활성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 다수의 세포 활성으로부터 초래될 수 있다. 수많은 암세포에서 발견되는 DNA 손상은 G2 세포 주기 정지를 유발시킬 수



있다. G2 세포 주기 정지는 세포를, DNA-손상 체제, 예를 들어 아드리마이신, 독소루비신, 또는 벤다무스틴(알킬화제), 또는 DNA-손상 처리, 예를 들어, 유발 선량의 X, 감마( $\gamma$ ) 또는 UV선의 조사로 처리함으로써 유도되거나 향상될 수 있다(때때로, 이는 "방사선-유도된 G2 정지"로서 칭하여진다).

[0135] "적응(adaptation)" 또는 "세포 주기 정지에 적응" 또는 G2 세포 주기 정지에 적응" 또는 "G2 정지에 적응"은 이전에 정지된 세포가 세포 주기에 재진입하도록, G2 세포 주기 정지의 해제 또는 폐기를 칭하는 것이다. 마찬가지로 G2 세포 주기 정지에 대한 적응은 G2 세포 주기 정지로부터의 이탈을 칭하는 것이다. 본 발명의 화합물은 G2-정지된 세포에서 G2 세포 주기 정지에 적응시킬 수 있다. 본 발명의 일 양태에 따르면, "적응" 또는 "세포 주기 정지에 적응" 또는 G2 세포 주기 정지에 적응" 또는 "G2 정지에 적응"은 G2 체크포인트 활성화에 의해 제공된 G2 세포 주기 정지, 특히 DNA-손상-유도된 G2 체크포인트의 활성화에 의해 제공된 G2 세포 주기 정지의 상태로부터의 이탈을 칭할 수 있다. G2 세포 주기 정지에 대한 적응은 G2 정지를 유발시키는 DNA 손상을 복구하지 않고 이전에 G2-정지된 세포가 세포 주기에 재진입하게 하는 것으로 이해된다. DNA-손상된 세포가 주기에 재진입하는 G2 세포 주기 정지에 대한 적응은 흔히 아포토시스, 유사분열 카타스트로피, 또는 괴사로 인한 세포 사멸을 초래한다. DNA 손상 후 세포 주기 G2 정지를 촉진시키는 메커니즘이 효모에서 인간의 종들 중에서 보존되는 것으로 나타나기 때문에, 본 발명의 화합물은 여러 종, 특히 모든 진핵생물 중에서 G2 세포 주기 정지에 적응시킬 수 있는 것으로 이해된다.

[0136] 본 발명의 화합물의 G2 체크포인트-폐기 활성화가 G2 세포 주기에 적응시키기 위한 능력과 관련될 수 있지만, 또한 본 발명이 화합물은 G2 체크포인트의 폐기와 관련되지 않은 다른 메커니즘에 의해 G2 세포 주기 정지에 적응시킬 수 있는 것으로 이해된다. 이에 따라, 특정 상황에 따라 및 이러한 정의에 의해 제한되게 의도되지 않는 한, G2 체크포인트의 폐기는 적어도 일부, G2 세포 주기 정지에 적응시키는, G2 체크포인트에서 세포 주기를 정지시키기 위한 세포 능력의 폐기를 칭할 수 있다. 특히, 대개 G2 세포 주기 정지를 유발시키는 조건하에서, 본 발명의 화합물에 의해 DNA 손상-유도된 G2 체크포인트의 폐기는 G2 세포 주기 정지를 유발시키는데 수반되는 G2-체크포인트-발생된 신호의 폐기를 포함할 수 있다.

[0137] 용어 "아포토시스(apoptosis)"는 프로그래밍된 세포 사멸, 및 세포 생리학에서의 관련된 변화를 칭하는 것으로서, 당해 분야에서 이해되는 바와 같이 핵산 분절, 카스파제 활성화, 염색체 응축 등을 포함한다.

[0138] 용어 "유사분열 카타스트로피"는 유사분열 공정에서 하나 이상의 에러(error)로부터 초래된 세포 사멸을 칭한다.

[0139] 용어 "괴사"는 흔히 손상 또는 우발적 사고(accident)로부터 초래된 세포 사멸을 칭하는 것으로서, 흔히 세포 팽창, 크로마틴 소화, 혈장막 및 세포기관 막의 파괴, DNA 가수분해, 소포체의 공포화, 세포기관 파손, 및 세포 용해에 의해 특징된다.

[0140] 용어 "피검체"는 동물, 통상적으로 포유동물, 예를 들어, 영장류(인간, 원숭이, 기번(gibbon), 침팬지, 오랑우탄, 머카크(maque)), 가축(개 및 고양이), 농장 동물(말, 소, 염소, 양, 돼지), 및 실험 동물(마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그)를 언급하는 것으로 이해된다. 피검체는 동물 질환 모델(예를 들어, 종양에 걸리기 쉬운 마우스, 종양-보유 마우스, 또는 이종이식 종양을 수용하는 마우스)을 포함한다.

[0141] 본원에서 사용되는 단수형태는 문맥에서 명확하게 달리 명시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 화합물을 포함하며, "잔류물" 또는 "아미노산"에 대한 언급은 하나 이상의 잔류물 및 아미노산에 대한 언급을 포함한다.

[0142] [화학 용어]

[0143] "알킬"은 지방족 탄화수소기를 칭하는 것이다. 알킬기는 임의적으로 치환될 수 있다. "치환된 알킬"은 할로젠(C1, Br, F, I), C3 내지 C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, C1 내지 C6 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 히드록시, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 환형 아미노, 니트로, 티오, 시아노, 옥소, C1 내지 C7 아실, C1 내지 C7 아실옥시, 카르복시, C1 내지 C6 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 카르바모일, 치환되거나 비치환된 환형 아미노카르보닐,  $\beta$ -메르캅토, C1 내지 C4 알킬티오, C1 내지 C4 알킬설퍼닐, 또는 C1 내지 C4 알킬설폰닐 기와 같은 하나 이상의 치환체로 치환된 알킬기를 칭한다. 치환된 알킬기는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 치환체를 가질 수 있으며, 다중 치환된 알킬기는 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있다. 알킬기는 임의의 알켄 또는 알킨 부분을 지니지 않는 포화된 알킬, 또는 적어도 하나의 알켄 또는 알킨 부분을 갖는 불포화 알킬일 수 있다. "알켄" 부분은 적어도 두개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합으로 구성된 기를 칭하며, "알킨" 부분은 적어도 두개의 탄소 원

자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합으로 구성된 기를 칭한다. 알킬 부분은, 치환되거나 비치환되고, 포화되거나 불포화되었든지 간에, 분지쇄, 직쇄 또는 환형일 수 있다. 통상적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0144] "알콕시"는 OR기를 칭하는 것으로서, 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬이다. 바람직한 알콕시기는 "C1 내지 C6 알콕시", 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시 등의 기이다.

[0145] 용어 "알킬티오"는 설파이드 기, 예컨대 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, t-부틸티오, 등의 기를 칭한다. 용어 "알킬설폭사이드"는 설폭사이드기, 예컨대 메틸설폭사이드, 에틸설폭사이드, n-프로필설폭사이드, 이소프로필설폭사이드, n-부틸설폭사이드, 2차-부틸설폭사이드 등을 명시하는 것이다. 용어 "알킬설포닐"은 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소프로필설포닐, n-부틸설포닐, t-부틸설포닐 등과 같은 기를 포함한다.

[0146] "아실"은 카르보닐기를 통해 추가 기에 연결되는 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기, 예를 들어 -C(O)-알킬, 또는 -C(O)-아릴을 포함하는 것으로 칭한다. 바람직한 아실기에는 C1 내지 C7 아실, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 펜타노일, 피발로일, 헥사노일, 헵타노일, 벤조일 등이 있다.

[0147] 용어 "아미드"는 구조식 C(O)NHR 또는 NHC(O)R을 갖는 기를 칭하는 것으로서, 여기서 R은 임의적으로 치환되고, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로지환족(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 화합물 상에서의 임의의 아민, 히드록시, 또는 카르복실 측쇄는 아미드화될 수 있다.

[0148] "아릴" 또는 "방향족"은 공주게이트된(conjugated) pi 전자계를 갖는, 즉 고리계를 통해 전자 분포 측면에서 방향족성(aromaticity)의 특징을 갖는 적어도 하나의 고리 구조를 갖는 기를 칭한다. 아릴은 임의적으로 치환될 수 있다. 통상적으로, 고리계는 각 고리에 5개 내지 12개의 고리 원자를 함유한다. 아릴기는 모노시클릭 또는 융합-고리 폴리시클릭 아릴일 수 있다. 아릴기는 모든 고리 원자가 탄소인 카르보시클릭 아릴, 예를 들어 페닐일 수 있다. 아릴기는 산소, 황 및/또는 질소와 같은 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유한 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 아릴일 수 있다. 헤테로시클릭 아릴기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 말레이미딜, 이미다졸릴, 인돌릴, 피롤리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 디옥사졸릴, 이속사졸릴, 프탈이미딜, 티아졸릴 등을 포함한다. 아릴기는 다른 아릴기 또는 비-아릴(비-방향족)기에 융합될 수 있다.

[0149] 상기 "치환되거나 비치환된(optionally substituted) 아미노" 및 "치환되거나 비치환된 카르바모일"의 치환체의 예로서, 페닐, 치환된 페닐, C1 내지 C6 알킬, C1 내지 C6 치환된 알킬, C2 내지 C7 알케닐, C2 내지 C7 치환된 알케닐, C2 내지 C7 알키닐, C2 내지 C7 치환된 알키닐, C7 내지 C12 페닐알킬, C7 내지 C12 치환된 페닐알킬, 헤테로아릴, C1 내지 C6 알킬, C1 내지 C6 치환된 알킬, C1 내지 C7 아실, C1 내지 C7 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 카르바모일, C1 내지 C4 알킬설포닐 등이 언급될 수 있다. "치환되거나 비치환된 아미노" 및 "치환되거나 비치환된 카르바모일"은 일-치환되거나, 동일하거나 상이한 치환체들로 이-치환될 수 있다.

[0150] "알콕시카르보닐"은 카르보닐기에 결합된 "알콕시"기를 칭하는 것이다.

[0151] "시클로알킬"은 탄소와 수소만을 함유한 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼을 칭하는 것으로서, 포화되거나, 일부 불포화되거나, 전부 불포화될 수 있다. 시클로알킬기는 임의적으로 치환될 수 있다. 바람직한 시클로알킬기는 3개 내지 12개의 고리 원자, 더욱 바람직하게는 5개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기들을 포함한다.

[0152] "치환되거나 비치환된 환형 아미노"에서 "환형 아미노"는 피페라지노, 모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노 등을 포함한, 적어도 하나의 고리 질소를 함유한 환형 기를 칭하는 것이다.

[0153] "치환되거나 비치환된 환형 아미노카르보닐"에서 "환형 아미노카르보닐"의 예는 피페라지노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 피페리디노카르보닐, 피롤리디노카르보닐 등을 포함한다.

[0154] "치환되거나 비치환된 알콕시," "치환되거나 비치환된 알킬티오," "치환되거나 비치환된 아릴," "치환되거나 비치환된 아릴옥시," "치환되거나 비치환된 아릴티오," "치환되거나 비치환된 아실," "치환되거나 비치환된 헤테로아릴," "치환되거나 비치환된 알킬티오," "치환되거나 비치환된 알킬설포닐" "치환되거나 비치환된 알킬설포닐," "치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐," "치환되거나 비치환된 환형 아미노," 및 "치환되거나 비치환된 환

형 아미노카르보닐"에서의 치환체는 "치환된 알킬"에서의 치환체와 동일한 방식으로 정의된다.

[0155] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 칭한다. 하나 이상의 할로젠이 화합물에 존재할 수 있으며, 여기서 할로젠은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0156] 본 발명의 화합물의 구체에는 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 각 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있어, 본 발명이 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 이의 적절한 혼합물을 포함할 수 있도록 한다. 본 발명의 구체에는 기하이성질체로서 존재할 수 있어 본 발명이 모두 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E), 및 주삼멘(zusammen)(Z) 이성질체, 뿐만 아니라 이의 적절한 혼합물을 포함할 수 있도록 한다.

[0157] 본 발명의 화합물은 비용매화된 형태, 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매를 지닌 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위하여 비용매화된 형태와 균등한 것으로 여겨진다.

[0158] 본원에 기술된 임의의 염은 무기 염기를 지닌 염, 유기 염기를 지닌 염, 무기산을 지닌 염, 유기산을 지닌 염, 및 염기성 또는 산성 아미노산을 지닌 염을 포함할 수 있다.

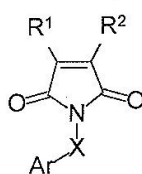
[0159] 달리 명시되지 않는 한, 치환체가 "치환되거나 비치환된(optionally substituted)" 것으로 간주되는 경우, 치환체는 본원에 기술되거나 당업자에게 공지된 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있는 기라는 의미를 갖는다.

[0160] 본 발명의 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학적 결합의 원리에 따른다. 이에 따라, 하나의 기가 하나 이상의 복수의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 이러한 치환체는 화학적 결합의 원리를 따르고 본래 불안정하지 않고/거나 수성, 중성, 생리학적 조건과 같은 주변 조건하에서 거의 불안정할 것 같은 것으로서 당업자에게 공지된 화합물을 제공하기 위해 선택된다.

[0161] 본 발명의 화합물은 기술의 정확성에 영향을 미치지 않으면서 여기에서 사용된 용어들과 상이한 용어를 이용하여 당업자에 의해 기술될 수 있는 것으로 이해된다. 화합물, 구조, 치환체, 기 등은 임의의 하기의 것들을 이용하여 기술될 수 있다: IUPAC 명명법; 화합물명의 통속명(trivial name) 또는 속명(common name); 상품명; CAS 등록번호; SMILES 기호법; 또는 다른 기술어(descriptor). 예를 들어, "치환된 아졸 디온" 또는 "치환된 아졸린 디온"으로서 본원에 기술된 본 발명의 화합물은 대안적으로는 하나 이상의 본 발명의 화합물의 완전한 설명을 제공하기 위하여, 바람직하게는 표준화된 화학 용어에 따라 다른 기술어와 조합하여 "치환된 말레이미드" 또는 "치환된 2,5-피롤디온" 또는 "치환된 피롤"로서 기술될 수 있다.

[0162] **치환된 아졸 디온 화합물**

[0163] 본 발명은 DNA-손상된 세포를 사멸시키거나 억제하기 위해, 또는 요망되지 않거나 원치않는 세포 증식에 의해 특징되는 세포 증식 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있는 치환된 아졸 (아졸린) 디온 화합물을 제공하며, 여기서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 하기 구조식 (I)에 의해 기술될 수 있다:



(I)

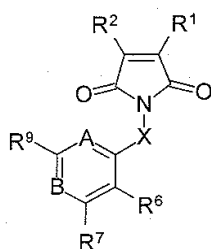
[0164]

[0165] 상기 식에서,

[0166] 구조식 (I)은 아졸린 디온 헤테로사이클을 함유하며;

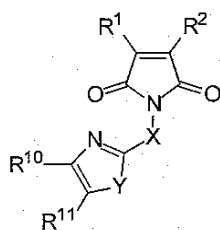
[0167]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 알킬티오, 할로젠, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 또는 H로부터 선택되며, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  둘 모두는 또한 융합 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며;

- [0168] X는 O, S, NR<sup>3</sup>, 또는 CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>이며;
- [0169] Ar은 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴, 모노시클릭 아릴, 폴리시클릭 아릴, 및 비-아릴 (비-방향족)고리와 융합된 아릴을 포함하는, 아릴 또는 치환된 아릴이며;
- [0170] R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아실, 또는 N을 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부이며;
- [0171] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 둘 모두는 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 사슬의 일부일 수 있으며; R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>는 또한 Ar 고리에 연결시키는 고리 구조의 일부일 수 있다.
- [0172] 일 양태에서, 하기 구조식 (II)을 지닌 본 발명의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



(II)

- [0173] 상기 식에서,
- [0174] 구조식 (II)는 아졸린 디온 헤테로사이클을 함유하며;
- [0175] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 X는 상기에서 정의된 바와 같으며;
- [0176] A는 N 또는 CH이며;
- [0177] B는 CR<sup>8</sup> 또는 N이며;
- [0179] R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 시아노, 니트로, 치환되거나 비치환된 알킬티오, 치환되거나 비치환된 알킬설폰, 치환되거나 비치환된 알킬설폰, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 치환되거나 비치환된 아실, 치환되거나 비치환된 아미노, 카르복실, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 카르바모일, 등으로부터 선택된다. 또한, 두개의 인접한 치환체 (R<sup>6</sup>과 R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>과 R<sup>9</sup>)가 융합 고리 구조를 형성하는 환형 알킬렌 기의 일부인 구조식 또는 이의 염이 포함된다.
- [0180] 일 양태에서, 하기 구조식 (III)을 지닌 본 발명의 화합물, 또는 이의 염이 제공된다:



(III)

- [0181] 상기 식에서,
- [0182] 구조식 (III)은 아졸린 디온 헤테로사이클을 함유하며;
- [0183]



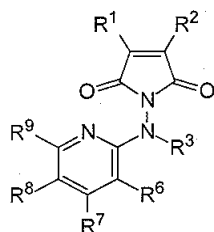
[0184]  $R^1$ ,  $R^2$ , 및 X는 상기에서 정의된 바와 같으며;

[0185] Y는 O, S, 또는  $NR^{12}$ 이며;

[0186]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 할로젠, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 시아노, 니트로, 치환되거나 비치환된 알킬티오, 치환되거나 비치환된 알킬설퍼닐, 치환되거나 비치환된 알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 치환되거나 비치환된 아실, 치환되거나 비치환된 아미노, 카르복실, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 카르바모일, 등으로부터 선택되며;  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 또한 헤테로사이클 구조를 갖는 "융합된" 고리를 형성하는 알킬렌기일 수 있으며;

[0187]  $R^{12}$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아실, 또는 설포닐 기이다.

[0188] 구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, A가 N이며, B가  $CR^8$ 인 하기 구조식 (IV)의 화합물이 제공된다:

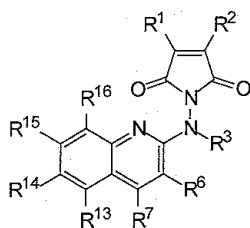


(IV)

[0189]

[0190] 상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0191] 구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, A가 N이며, B가  $CR^8$ 이며;  $R^8$  및  $R^9$ 가 융합되고 치환된 벤젠 고리를 형성하는 하기 구조식 (V)의 화합물이 제공된다:

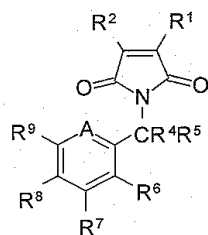


(V)

[0192]

[0193] 상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , 및  $R^{16}$ 은 상기  $R^6 \sim R^{11}$ 에 대해 정의된 바와 같다.

[0194] 구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $CR^4R^5$ 이며, A가 N 또는 CH이며, B가  $CR^8$ 인 하기 구조식 (VI)의 화합물이 제공된다:



( VI )

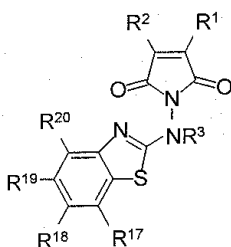
[0195]

[0196]

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0197]

구조식 (III)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며 Y가 S이며;  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 이 융합되고 치환된 벤젠 고리를 형성하는 하기 구조식 (VII)의 화합물이 제공된다:



( VII )

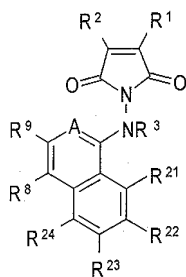
[0198]

[0199]

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$ 은 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ , 및  $R^{20}$ 은 상기  $R^6 \sim R^{11}$ 에 대해 정의된 바와 같다.

[0200]

구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, A가 N 또는 CH이며, B가  $CR^8$ 이며;  $R^6$  및  $R^7$ 이 융합되고 치환된 벤젠 고리인 하기 구조식 (VIII)의 화합물이 제공된다:



( VIII )

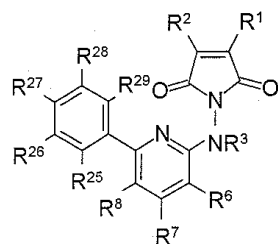
[0201]

[0202]

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ , 및  $R^{24}$ 는 상기  $R^6 \sim R^{11}$ 에 대해 정의된 바와 같다.

[0203]

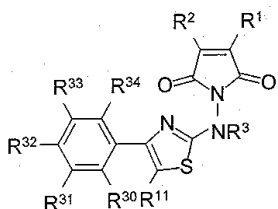
구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, A가 N이며, B가  $CR^8$ 이며,  $R^9$ 가 치환된 벤젠 고리인 하기 구조식 (IX)의 화합물이 제공된다:



(IX)

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ , 및  $R^{29}$ 는 상기  $R^6 \sim R^{11}$ 에 대해 정의된 바와 같다.

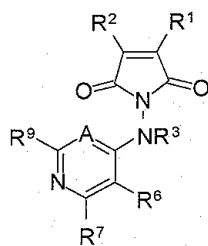
구조식 (III)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, Y가 S이며,  $R^{10}$ 이 치환된 벤젠 고리인 하기 구조식 (X)의 화합물이 제공된다:



(X)

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^{11}$ 은 상기에서 정의된 바와 같으며;  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ , 및  $R^{34}$ 는 상기  $R^6 \sim R^{11}$ 에 대해 정의된 바와 같다.

구조식 (II)의 화합물의 비제한적인 특정 구체예에서, X가  $NR^3$ 이며, A가 N 또는 CH이며, B가 N인 하기 구조식 (XI)의 화합물이 제공된다:



(XI)

상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^9$ 는 상기에서 정의된 바와 같다.

대표적인 화합물은 본원에서 표 1, 표 2 및 표 3에 나타내었다. 일반적으로 표 1, 표 2 및 표 3에 기술된 화합물은 단지 예시를 위한 것으로서, 결코 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 이해된다.

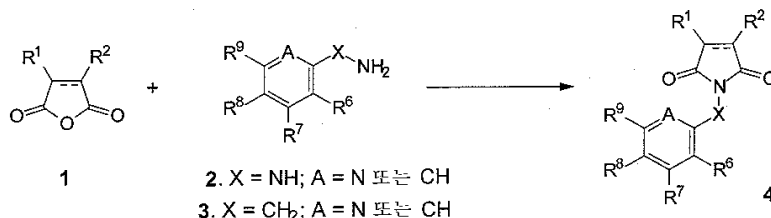
#### 대표적인 합성식

구조식 (I) 내지 (XI) 중 임의의 구조식을 갖는 본 발명의 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응식은 하기에 기술되어 있다. 본원에 기술된 대표적인 반응식은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 상이한 치환체 또는 치환 패턴을 갖는 유사체를 포함하는, 본 발명의 범위내의 추가적인 화합물을 합성하기 위해, 당업자는 본원에 기술된 방법들 및/또는 당업자에게 공지된 상이한 방법들을 변형시킬 수 있는 것으로 이해된다. 또한 특정 치환체가 다른 구조들 보다 높은 활성을 갖는 구조를 형성하는 것으로 관찰됨에도 불구하고

고, 본 발명은 모든 수준의 활성을 갖는 모든 치환체를 갖는 화합물을 제공하는 것으로 이해된다.

방법 1 (반응식 1)에서, 무수물 (1)은 치환된 히드라진 (2) 또는 벤질아민 (3)과 반응되어 하기에 (4)로 도시된 일반적인 구조를 갖는 화합물을 형성시킨다:

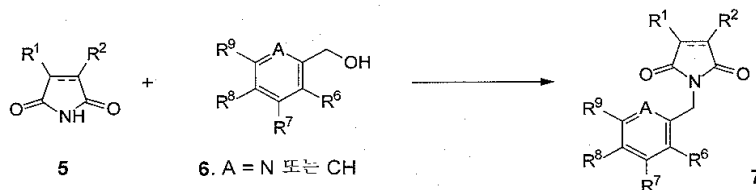
반응식 1



상기 반응은 THF, 클로로포름, DMF, 아세트산 등과 같은 일반적인 유기 용매 중에서 주변 온도 내지 상승된 온도에서 수시간 내지 수일 동안 수행될 수 있다. 대개, 다른 첨가제는 필요치 않다. 요망되는 무수물 및 히드라진/벤질아민은 상업적 공급처로부터 구매되거나, 문헌에 공지된 과정에 따라 합성된다. 출발 물질이 문헌에 공지되어 있지 않은 경우에, 합성 방법은 본 실시예에 기술된 특정 합성에 의해 예시되는 바와 같이 개발된다.

방법 2 (반응식 2)에서, 이미드 (5)는 통상적인 미쯔노부(Mitsunobu) 조건하에서 벤질알코올 (6)과 반응되어 하기에 (7)로 도시된 일반적인 구조를 갖는 화합물을 형성시킨다:

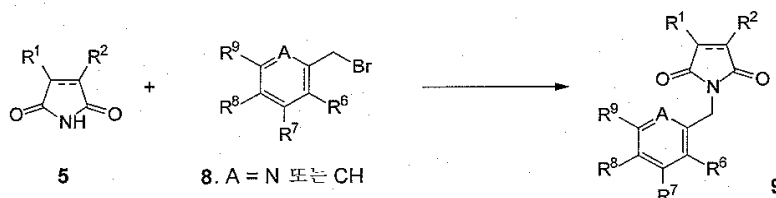
반응식 2



통상적인 미쯔노부 조건은 포스핀 (트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀 등), 및 아조 화합물 (디에틸 아조-디카르복살레이트, 디이소프로필 아조-디카르복살레이트 등)의 사용을 포함한다. 상기 반응은 THF와 같은 용매 중에서, 주변 온도 또는 상승된 온도에서 수시간 동안 첨가된 염기, 대개 트리에틸아민과 함께, 또는 염기 첨가없이, 수행될 수 있다. 요망되는 이미드 및 벤질알코올은 상업적 공급처로부터 구매되거나, 문헌에 공지된 과정에 따라 합성된다. 출발 물질이 문헌에 공지되어 있지 않은 경우에, 합성 방법은 본 실시예에 기술된 특정 합성에 의해 예시되는 바와 같이 개발된다.

방법 3 (반응식 3)에서, 이미드 (5)는 통상적인 친핵성 치환 반응 조건하에서 벤질브로마이드 (8)와 반응되어 하기에 (9)로 도시된 일반적인 구조를 갖는 화합물을 형성시킨다:

반응식 3

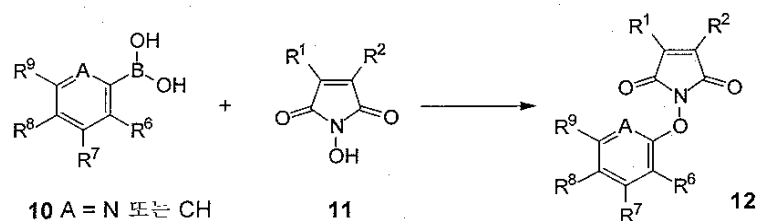


통상적인 반응 조건은, 첨가된 염기 (칼륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트 등)의 존재하, 적합한 용매 (아세톤, DMF 등) 중에서 수시간 내지 수일 동안 환류하는 것이다. 요망되는 이미드 및 벤질브로마이드는 상업적 공급처로부터 구매되거나 문헌에 공지된 과정에 따라 합성된다. 출발 물질이 문헌에 공지되어 있지 않은 경우에, 합성 방법은, 본 실시예에 기술된 특정 합성에 의해 예시되는 바와 같이 개발된다.

방법 4 (반응식 4)에서, 아릴 보론산 (10)은 Cu(I) 매개된 커플링 조건하에서 N-히드록시이미드 (11)와 반응되

어 하기에 (12)로 도시된 일반적인 구조를 갖는 화합물을 형성시킨다:

[0228] 반응식 4



[0229]

[0230]

통상적인 반응 조건은 첨가된 염기 (피리딘, 트리에틸아민 등)의 존재하, 적합한 용매 (DCE, THF, DMF 등) 중에서 실온에서 수시간 내지 하룻밤 동안 CuCl과 같은 Cu(I) 종을 첨가하면서 교반한다는 것이다. 요망되는 아릴 보론산 및 N-히드록시이미드는 상업적 공급처로부터 구매되거나, 문헌에 공지된 과정에 따라 합성된다. 출발 물질이 문헌에 공지되어 있지 않은 경우에, 합성 방법은, 본 실시예에 기술된 특정 합성에 의해 예시되는 바와 같이 개발된다.

[0231]

특정 구체예의 합성은 본 실시예에 기술되어 있다. 표 1 및 표 2에 구체예로서 기술된 대표적인 합성된 화합물은 단지 예시를 위한 것으로서, 결코 본원에 기술된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0232]

#### 본 발명의 화합물의 생물학적 활성

[0233]

본 발명은 세포 증식 질환을 치료하기 위한 화합물을 제공한다. 본 발명은 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하기 위해 사용될 수 있는 화합물을 제공한다. 본 발명은 바람직하지 않게 증식하는 세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제함으로써 세포 증식 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있는 화합물을 제공한다. 본 발명은 축적된 DNA 손상을 갖는 바람직하지 않게 증식하는 세포 ("DNA-손상된 세포")를 선택적으로 사멸시키거나 억제함으로써 세포 증식 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있는 화합물을 제공한다. 정상 세포 및 바람직하지 않게 증식하는 세포의 혼합된 집단에서, 본 발명의 화합물은 정상 세포에 거의 또는 전혀 세포독성 효과를 나타내지 않으면서 바람직하지 않게 증식하는 세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제하기 위해 사용될 수 있다. 정상 세포 및 바람직하지 않게 증식하는 DNA-손상된 세포의 혼합된 집단에서, 본 발명의 화합물은 정상 세포에 거의 또는 전혀 세포독성 효과를 나타내지 않으면서 바람직하지 않게 증식하는 DNA-손상된 세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 "정상적인" 비-암성 세포(non-cancerous cell)에 거의 또는 전혀 세포독성 효과를 나타내지 않으면서, 암세포를 선택적으로 사멸시키거나, 암세포의 증식을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 DNA-손상된 세포를 선택적으로 타겟화하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 손상된 G1 세포 주기 체크포인트를 지닌 세포를 선택적으로 타겟화하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 암세포를 선택적으로 타겟화하는 방법을 제공한다.

[0234]

세포 증식 질환에 대한 기존 치료는 종종 본원에 기술된 바와 같은 DNA-손상 제제 및 DNA-손상 처리를 포함한다. 종종 항암 치료로서 사용되는 이러한 기존 치료는 증식 질환에 특유한 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키는 것을 기대하여 사이클링(cycling) (증식) 세포를 신속하게 사멸시키기 위해 선택된다. 이러한 기존 치료의 예는 세포독성제 및/또는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , X- 및/또는 UV선으로의 조사를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 그러나, 기존 치료는 종종 환자에게 또한 증식하는 정상 세포에 대한 부작용, 예를 들어 장의 상피 세포의 손상으로 인한 설사, 머리카락 모근 세포의 손상으로 인한 탈모, 및 혈액 세포 프로제니터(blood cell progenitor)의 손상으로 인한 빈혈증을 야기시키며, 이들 모두는 정상 신체에서 가장 빠르게 증식하는 세포이다. 이러한 부작용은 종종 치료를 방해한다. 따라서, 정상 세포에 해를 끼치지 않으면서 암세포와 같은 바람직하지 않게 증식하는 세포를 특이적으로 타겟화하는 의약품이 임상에서 오랫동안 기다려져 왔다.

[0235]

본 발명이 임의의 특정 작동 메커니즘으로 한정하지 않고, 이러한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 증식 세포에서 G2 체크포인트를 폐기하고/거나, G2-정지된 세포에서 G2 세포 주기 정지에 적응 시킴으로써 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명은 세포를, 적어도 하나의 본 발명의 화합물과 G2 세포 주기 체크포인트를 폐기하고/거나 G2 세포 주기 정지에 적응시키기에 충분한 양으로 접촉시킴으로써 바람직하지 않게 증식하는 세포를 사멸시키거나 억제하는 방법을 제공한다.

[0236]

이러한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, DNA-손상된 세포에서 G2 체크 포인트의 폐기는 DNA 손상을 복

구하지 않고 DNA-손상된 세포를 세포 주기를 통해 진행하게 할 것이다. 마찬가지로, DNA-손상된 세포에서 G2 세포 주기 정지에 대한 적응(adaptation)은 DNA 손상을 복구하지 않고 이전에 정지된(formerly-arrested) DNA-손상된 세포를 유사분열에 진입시킬 것이다. 일반적으로 정상 세포는 세포 주기 동안에 DNA 손상 또는 결함을 검출하기 위한 주요 체크포인트로서 G1 체크포인트에 의존적이고, DNA 손상 또는 결함을 검출하기 위해 그만큼 G2 체크포인트를 사용하지 않는 반면, 손상되거나 결함이 있는 G1 체크포인트를 갖는 세포, 예를 들어, 대부분의 암세포는 DNA 손상 또는 결함을 검출하기 위해 및 세포가 유사분열에 진입하기 전 복구를 개시하기 위해 G2 체크포인트에 의존적이어야 하는 것으로 이해된다. 이에 따라, 손상된 G1 체크포인트를 갖는 세포에서 G2 체크포인트의 폐기는 임의의 축적된 DNA 손상을 복구하지 않고 상기 세포를 세포 주기를 통해 진행시킬 것이다. 마찬가지로, 손상된 G1 체크포인트를 갖는 세포에서 G2 세포 주기 정지에 대한 적응은 임의의 축적된 DNA 손상을 복구하지 않고 이전에 정지된 세포를 유사분열에 진입시킬 것이다. 용어 "DNA 손상"은 G1 체크포인트와 관련되지 않은 DNA 손상, 및 손상된 G1 체크포인트로부터 형성된 DNA 손상을 포함하는 것으로 이해되며, 이에 손상된 G1 체크포인트를 갖는 세포가 "DNA-손상된 세포"로 여겨질 수 있다. 상기 기술된 모든 상황에서, DNA 손상의 복구 없는 세포 주기를 통한 진행은 DNA-손상된 세포의 억제 또는 사멸을 초래할 것으로 예상된다.

[0237] 본 발명이 특정 작동 메카니즘으로 제한되지 않지만, 본 발명의 화합물은 증식 세포에서 G2 체크포인트를 폐기할 수 있고, G2 세포 주기 정지에 적응시킬 수 있는 것으로 관찰되었다. 증식하는 DNA-손상된 세포에서 G2 체크포인트의 폐기는 DNA-손상된 세포를 DNA 손상의 충분한 복구없이 G2를 통해 진행시키고 유사분열에 진입하게 한다. 이전에 정지된 DNA-손상된 세포의 세포 주기로의 재진입을 초래하는 DNA-손상된 세포의 G2 정지에 대한 적응은 DNA-손상된 세포를 DNA 손상의 충분한 복구 없이 유사분열에 진입하게 한다. 또한, DNA-손상된 세포가 손상된 G1 체크포인트를 갖는 세포 주기로 추가로 진행하고 S기에 진입하는 경우, 추가적인 손상, 결함, 및 에러(error)가 예상되는 것으로 이해된다. 상기 기술된 모든 상황에서, 손상의 축적은 아포토시스, 유사분열 카타스트로피, 괴사, 또는 세포 억제를 초래할 수 있다. 대부분의 암세포가 DNA 손상 및/또는 손상된(결함이 있는) G1 체크포인트를 가지고 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 암세포를 사멸시키거나 억제하는데 사용될 수 있으며, 이는 G2 체크포인트의 폐기 또는 G2 정지에 대한 적응이 암세포에 세포독성 효과, 예를 들어 암세포의 사멸 또는 억제 효과를 가질 것이기 때문이다.

[0238] DNA가 손상되지 않은 정상 세포에 대해, 본 발명의 화합물에 의한 세포 주기 G2 체크포인트의 폐기는 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 가지지 않을 것으로 예상된다. 더욱이, DNA가 손상되지 않은 정상 세포가 거의 G2 정지에 있지 않기 때문에, G2 정지에 적응시키는 본 발명의 화합물의 능력은 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 바람직하지 않게 증식하는 DNA-손상된 세포 및 정상 세포를 포함한 세포의 집단에서, 본 발명의 화합물은 정상 세포에 대해 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 DNA-손상된 세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제하는데 사용될 수 있다. 바람직하지 않게 증식하는 암세포 및 정상 세포를 포함하는 세포의 집단에서, 본 발명의 화합물은 정상 세포에 대한 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 암세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제하는데 사용될 수 있다.

[0239] *세포를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도*

[0240] 증식이 바람직하지 않은 임의의 세포는 본 발명의 화합물로 시험관내, 생체의 또는 생체내에서 치료될 수 있다. 후보 세포(candidate cell)는 시험 세포(test cell)를 본 발명의 화합물과 단독으로 또는 DNA-손상 처리 또는 다른 항암 치료와 조합하여 접촉시키고, 접촉된 세포가 증식 감소, 세포 사멸 증가, 또는 세포 주기 정지에 적응을 나타내는지를 결정함으로써 확인될 수 있다. 후보 세포는 DNA 손상, 비정상적 성장(aberrant growth) 또는 증식 (생체내 또는 시험관내) 세포 형태(cellular morphology), 또는 암 마커(cancer marker)의 발현을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특징을 기초로 하여 확인될 수 있다. 암과 같은 증식 질환의 임상적 진단은 세포가 본 발명의 화합물로 시험관내, 생체의 또는 생체내에서 치료될 수 있다는 증거에 따를 수 있다.

[0241] 세포는 시험관내에서 본 발명의 화합물로 치료될 수 있다. 세포는 피검체로부터 제거될 수 있고, 본 발명의 화합물을 이용하여 생체외에서 치료되고, 피검체로 되돌려질 수 있다. 세포는 본 발명의 화합물을 이용하여 생체내에서 치료될 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은 피검체에 전신으로, 예를 들어 경구적으로 또는 정맥내로, 또는 타겟화된 투여법에 의해, 예를 들어 종양 부위에 주사, 복막내 주사, 또는 본 발명의 화합물을 전달 장치, 예를 들어 적어도 하나의 치료될 세포를 타겟화할 수 있는 리간드, 항체, 분자 케이지, 또는 리포솜과 결합시킴으로써 투여될 수 있다.

[0242] *피검체를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도*

[0243] 본 발명의 화합물을 이용하여 치료하기에 적절한 피검체는 현재 세포 증식 질환에 대해 치료받고 있는 피검체,



또는 세포 증식 질환을 치료할 후보자, 예를 들어 현재 항암 치료를 수행하거나 이러한 치료를 위한 후보자로서 지정된 피검체를 포함한다. 치료를 위해 적절한 피검체는 세포 증식 질환을 갖는 피검체, 예를 들어 암 진단 받은 피검체를 포함한다. 후보 피검체는 세포 증식 질환으로 발달할 위험이 있는 피검체를 포함한다. 이에 따라, 본 발명의 방법은 세포 증식 질환으로 발달할 위험이 있지만 아직 질환의 명확한 증상이 나타나지 않았고/거나 아직 세포 증식 질환으로 진단되지 않은 피검체를 치료하는데 적용될 수 있다.

[0244] 세포 증식 질환을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도

[0245] 본원에 제공된 조성물 및 방법을 이용하여 치료받을 수 있는 세포 증식 질환은 비정상적 및 요망되지 않는 세포 숫자, 세포 성장 또는 세포 생존에 의해 특징되는, 양성 및 신생물성(neoplastic) 모두의 병리학적 상태 (질환), 및 비-병리학적 상태를 포함한다. 병리학적 질환 또는 상태는 질환 상태, 특히 암 성장(cancerous growth), 암유발 공정(oncogenic processe), 전이, 전이성 세포 및 조직, 및 악성으로 변형된 세포, 조직 또는 기관을 포함한 모든 타입의 암을 구성할 수 있다. 세포 증식 질환은 일부 타입의 섬유성 조직 성장(예를 들어, 흉터를 초래하는 상처 복구 동안), 특정 혈관 증식 질환, 및 특정 양성 비대증을 포함하는 비-병태학적인 것일 수 있다. 본 발명은 당업자가 본원에 제공된 조성물 및 방법을 이용하여 치료하기에 적합한 세포 증식 질환을 식별하고, 이러한 치료를 위한 프로토콜을 개발할 수 있는 충분한 안내(guidance) 및 대표적인 구체예를 제공한다.

[0246] 증식 질환을 포함하는 세포는 세포 덩어리(cell mass)에 합쳐질 수 있거나 분산될 수 있다. 용어 "고체 종양(solid tumor)"은 통상적으로 함께 합쳐져서 덩어리(mass)를 형성하는 비대증, 신생물 또는 전이를 칭한다. 특별한 예로는 위암 또는 결장암, 간종양(hepatomas), 신장 암종, 폐 및 뇌 종양/암과 같은 내장 종양이 포함된다. "액체 종양(liquid tumor)"은 일반적으로 림프종, 골수종 및 백혈병과 같은 조혈계의 신생물, 또는 본래 퍼진 신생물을 칭하는 것으로서, 이러한 것들은 통상적으로 고체 덩어리를 형성하지 못한다. 백혈병의 특정 예로는 급성 및 만성 림프구성, 골수모세포성(myeloblastic) 및 다발성 골수종이 포함된다.

[0247] 이러한 질환들에는 실제로 임의의 세포 또는 조직 타입에 영향을 미칠 수 있는 신생물(neoplasm) 또는 암, 예를 들어 암종, 육종, 흑색종, 전이성 질환 또는 조혈 신생물성 질환(hematopoietic neoplastic disorder)이 포함된다. 전이성 종양은 유방, 폐, 갑상선, 머리와 목, 뇌, 림프구, 위장 (입, 식도, 위, 작은 창자, 결장, 직장), 비뇨생식기 (자궁, 난소, 자궁 경부, 방광, 고환, 음경, 전립선), 신장, 췌장, 간, 뼈, 근육, 피부 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 원발성 종양 타입으로부터 발생할 수 있다.

[0248] 암종은 상피 또는 내분비 조직의 악성 종양을 칭하는 것으로서, 호흡기계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식기계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종, 및 흑색종을 포함한다. 대표적인 암종은 자궁경부(cervix), 폐, 전립선, 유방, 머리와 목, 결장, 간 및 난소로부터 형성된 암종을 포함한다. 이러한 용어는 또한 암육종(carcinosarcomas)을 포함하며, 예를 들어 암종성 및 육종성 조직으로 이루어진 악성 종양을 포함한다. 선암은 유선 조직의 암종, 또는 종양이 분비기관(gland) 유사 구조를 형성하는 암종을 포함한다.

[0249] 육종은 간엽 세포 기원(mesenchymal cell origin)의 악성 종양을 칭한다. 대표적인 육종은 예를 들어 림프육종, 지방육종, 뼈육종, 및 섬유육종을 포함한다.

[0250] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 증식 질환(haematopoietic proliferative disorder)"은 조혈 기원의 과다형성/신생물성 세포를 수반하는, 예를 들어 골수성, 림프성 또는 적혈구계, 또는 이의 전구체 세포로부터 발생하는 질환을 의미한다. 통상적으로, 이러한 질환들은 저분화(poorly differentiated) 급성 백혈병, 예를 들어 적혈모구 백혈병 및 급성 거핵아구성 백혈병으로부터 발생한다. 추가적인 대표적 골수성 질환에는 급성 전골수구성 백혈병 (APML), 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)이 포함되지만, 이에 제한되지 않으며; 림프성 악성 종양에는 B-계통 ALL 및 T-계통 ALL을 포함하는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 전림프구성 백혈병 (PLL), 모양 세포성(hairy cell) 백혈병 (HLL) 및 왈덴스트롬 거대 글로브린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia (WM))이 포함된다. 추가 악성 림프종은 비-호지킨(non-Hodgkin) 림프종 및 이의 변형예, 말초 T 세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림프종 (ATL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 거대과립 림프구성 백혈병 (LGF), 호지킨 질환 및 리드-스틴버그 질환(Reed-Sternberg disease)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0251] 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 세포 증식 질환을 치료하기 위한 조성물 및 이를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 암을 치료하기 위한 조성물 및 이를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여 암세포를 사멸시키거나 억제하기 위한 조성물 및 이를 위한 방법을 제

공한다. 본 발명은 세포 증식 질환을 생체내, 시험관내, 및 생체외에서 치료하기 위해 사용하는 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 암을 생체내, 시험관내, 및 생체외에서 치료하기 위해 사용하는 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 암세포를 생체내, 시험관내, 및 생체외에서 사멸하거나 억제하는데 사용하기 위한 본 발명의 약제학적 화합물을 제공한다. 본 발명은 세포 증식 질환을 치료하고, 암세포를 사멸시키거나 억제하고, 암을 치료함을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 모든 용도에 대한, 본 발명의 화합물을 함유한 약제 조성물 (약제)을 제공한다.

[0252]

본 발명은 적어도 하나의 추가 활성 성분과 함께 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 세포 증식 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 적어도 하나의 추가 활성 성분과 함께 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함한 약제 조성물 (약제)을 제공한다. 특히, 본 발명은 적어도 하나의 항암 치료와 함께 본 발명의 화합물을 포함한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물과 함께 사용하는 용어 "항암 치료(anti-cancer treatment)"는 상기에 기술된 "DNA-손상 처리" 및 "DNA-손상 제제"를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 항암, 항-증식성, DNA-손상, 또는 항-종양 치료, 또는 당해 분야에 공지된 임의의 이러한 치료를 포함한다. 예를 들어, 항암 (항-세포 증식성, 항-종양) 치료는 임의적으로 약물 치료와 함께, 방사선 치료 또는 외과적 절제(surgical resection)를 포함할 수 있다. 이러한 치료는 방사선동위원소와 같은 화합물질, 화학치료제와 같은 항암 약물, 또는 유전학적 치료, 예를 들어, 항종양 유전자(anti-oncogene) (예를 들어, Rb, DCC, p53, 등), 우성 네가티브 종양유전자 또는 종양유전자에 대한 안티센스의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 치료 프로토콜 이전에, 이와 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-세포 증식 치료 (예를 들어, 방사선 치료, 화학치료, 유전자 치료, 외과적 절개 등)에 대한 후보 피검체에는 항-세포 증식 치료를 개시하기 전에 본 발명의 화합물이 투여될 수 있다. 이에 따라, 예방적 치료법이 제공된다.

[0253]

본 실시예에 기술되고 하기에 논의되는 대표적인 구체예에서 기술되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 세포 증식 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 조합하여, 생체내, 생체외, 및 시험관내로 사용될 수 있다. 본 실시예에 기술되고 하기에 논의되는 대표적인 구체예에서 기술되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 암을 치료하기 위해, 단독으로 또는 조합하여, 생체내, 생체외, 및 시험관내로 사용될 수 있다. 본 실시예에 기술되고 하기에 논의되는 대표적인 구체예에서 기술되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 암세포를 사멸시키거나 억제하기 위해, 단독으로 또는 조합하여, 생체내, 생체외, 및 시험관내로 사용될 수 있다.

[0254]

*본 발명의 화합물의 효과*

[0255]

통상적으로, "유효량" 또는 "충분한 양"의 본 발명의 화합물이 투여되며, 여기서 이러한 양은 요망되는 효과를 나타내기에 충분한 양 (농도, 용량, 수준)이다. 유효량은 세포 사멸 (예를 들어, subG1기에서의 세포의 비율 증가), 세포 증식 감소, 세포 수의 감소, 세포 질량의 감소, 아포토시스 증가, 생존 감소, 또는 세포 주기 정지에 대한 적응 (세포 주기 정지로부터 벗어남)을 포함한 여러 임의의 측정에 의해 결정된다. 예를 들어, 세포 증식을 억제하는 것이 바람직한 경우에, 유효량은 세포 증식을 검출가능하게 감소시키거나 세포 사멸을 증가시키거나, 세포 생존을 감소시키는 양일 것이다. 그러므로, 이러한 양은 타겟 세포의 수를 감소시키거나, 타겟 세포의 수를 안정화시키거나, 타겟 세포의 수의 증가를 억제하는데 충분할 것이다. 유효량은 세포 증식 질환을 지닌 피검체의 생존 시간을 증가시키기에 충분한 양일 수 있다.

[0256]

예를 들어, 이러한 질환이 고체 종양을 포함하는 경우에, 유효량의 본 발명의 화합물은 종양 크기를 감소시키거나, 종양 크기를 안정화시키거나, 종양을 갖는 피검체의 생존 시간을 증가시킬 수 있다. 실시예 4의 대표적인 구체예에 나타난 바와 같이, 5개의 본 발명의 대표적인 화합물은 종양 숙주 생존의 큰 증가에 의해 예시되는 바와 같이, 암세포에 대한 생체내 선택적 세포독성을 나타내었고, 정상 세포에 대해 생체내에서 세포독성이 전혀 검출되지 않는 것으로 나타났다.

[0257]

질환이 "액체 종양"을 포함하는 경우에, 유효량의 본 발명의 화합물은 종양 세포의 수를 감소시키거나, 종양 세포의 수를 안정화시키거나, 종양 세포의 수의 추가 증가를 억제하거나, 세포 주기-정지된 암세포를 세포 주기에 재진입(세포 주기 정지에 적응)시킬 수 있다. 또한, 유효량의 본 발명의 화합물은 증식 질환의 진행을 방해하거나 억제할 수 있으며, 예를 들어 전이를 감소시키거나, 억제하거나, 방해할 수 있다.

[0258]

본 발명의 화합물의 유효량은 허용되지 않거나 요망되지 않는 효과를 형성하지 않으면서 요망되는 효과를 형성하는 양일 수 있다. 본 발명의 화합물의 유효량은 비-타겟 세포(예를 들어, 정상 세포)에 대한 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 타겟 세포(예를 들어, 암세포)를 사멸시키거나 억제하는 양, 또는 세포 증식 질환을 갖는 피검체에 악영향을 거의 또는 전혀 미치지 않으면서 피검체에 요망되는 치료학적 이점을 형성시키는 양일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 유효량은 다른 치료와 함께, 허용되지 않거나 요망되지 않는



효과를 나타내지 않으면서 요망되는 효과를 형성시키는 양일 수 있다. 실시예 7의 대표적인 구체예에 기술되고 하기 표 4 내지 표 11에 예시된 바와 같이, 화합물 S00109는 암세포를 사멸시키거나 억제할 수 있는 농도에서 정상 세포에 대해 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않는다. 또한, 실시예 7의 대표적인 구체예에 기술되고 하기 표 4 내지 표 11에 예시된 바와 같이, 화합물 S00109는 정상 세포에 대해 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않는 S00109의 농도에서, 암세포를 사멸시키거나 억제하기 위해 다른 항암 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0259] 본 발명의 화합물의 유효량은 질환 또는 병태와 관련된 증상의 증중도 또는 빈도를 객관적이거나 주관적으로 축소시키거나 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 유효량은 통증, 메스꺼움, 또는 다른 불편함을 감소시키거나, 식욕 또는 주관적 웰빙을 증가시킬 수 있다.

[0260] 본 발명의 화합물의 유효량은 다른 프로토콜을 갖는 치료의 양 (예를 들어, 투약량) 또는 빈도를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물로 치료되는 암 환자는 암 세포 증식의 요망되는 수준의 억제, 즉 증식 암 세포를 사멸시키거나 억제하는 요망되는 수준을 달성하기 위하여 보다 적은 항암 DNA-손상 제제 또는 치료를 요구할 수 있다.

[0261] 피검체의 상태를 개선시키고 영구적일 수 있는 치료학적 잇점을 초래하는 본 발명의 방법은 보다 긴 시간, 예를 들어 여러 달 또는 여러 해에 걸쳐 연장될 수 있거나, 비교적 짧은 기간일 수 있으며, 예를 들어 이러한 개선은 수시간, 여러 날 또는 수주 지속될 것이다. 유효량은 병태 또는 질환의 임의의 또는 모든 증상의 완전한 제거를 달성할 필요는 없다. 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 하나 이상의 유익한 효과를 제공하기에 효과적인 양은 피검체의 병태의 "개선" 또는 피검체에 대한 "치료학적 잇점"으로서 칭한다.

[0262] 본 발명의 화합물의 유효량은 동물 연구를 기초로 하여 또는 임의적으로 인간 임상 시험에서 결정될 수 있다. 당업자는 예를 들어, 피검체의 일반적인 건강, 나이, 성별, 질환 또는 병태의 증중도 또는 단계, 종래 치료, 요망되지 않는 부작용에 대한 민감성, 요망되는 임상 결과, 및 다른 질환 또는 병태의 존재를 포함하는, 특정 피검체를 치료하기 위해 요구되는 투약량 및 타이밍(timing)에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들을 인식할 것이다. 이러한 인자들은 치료학적 잇점을 위해 충분한 양을 제공하기 위해 요구되는 투약량 및 타이밍에 영향을 미칠 수 있다. 투약 처방(dosage regimen)은 또한 약물 동력학, 즉 약물 조성물의 흡수 속도, 생체이용률, 대사작용, 및 배출율(clearance)을 고려한다. 또한, 용량 또는 치료 프로토콜은 특히 피검체에게 맞춰질 수 있거나 의약유전체 데이터(pharmacogenomic data)를 기초로 하여 변형될 수 있다.

[0263] DNA-손상-유도된 G2 세포 주기 정지에 적응

[0264] 본 발명이 특정 작동 메카니즘으로 제한되지 않는 한, 본 발명의 화합물은 G2 세포 주기 정지에 적응시킬 수 있는 것으로 결정되었다. 이에 따라, 본 발명은 G2 세포 주기 정지, 특히 DNA 손상에 의해 유발된 G2 세포 주기 정지를 폐기하거나 이로부터 벗어나기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. DNA-손상된 세포에서, DNA-손상-유도된 G2 체크포인트의 기능은 DNA 손상의 인지 및 세포 주기-정지를 형성시키는 신호의 발생을 포함하는 것으로 이해되며, 이에 DNA-손상된 세포는 복구가 완료될 때까지 G2기에서 정지된다. 본 발명의 화합물은 가능한한 G2-정지된 세포에서 DNA-손상-유도된 G2 체크포인트를 폐기함으로써, G2 세포 주기 정지에서의 세포를 세포 주기에 재진입시킬 수 있다. 본 발명의 실시예, 표 및 도면에 기재된 구체예에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 세포 주기에 재진입하기 위하여 G2 세포 주기 정지에서의 세포 (즉, 이미 존재하는 DNA 손상을 갖는 세포)를 유도하여 G2기와 M기를 통해 진행하고 DNA 손상이 복구되지 않은 G1 (DNA 더블링(doubling))기에 진입할 수 있으며, 대개 유사분열 카타스트로피 또는 아포토시스에 의해 세포 사멸 또는 세포 억제를 초래할 수 있다.

[0265] 실시예 1에 기술되고 도 1에 도시된 대표적인 구체예에서, 주르카트 세포 (인간 T-세포 림프종-유래 세포주)는 X-선 조사에 의해 G2기에서 "사전-중지"되고, 다양한 투약량의 S00109 또는 S01860으로 처리되었다. G2 세포 주기 정지에 대한 적응은 G1기에서 세포의 비율을 측정함으로써 결정되며, 여기서 G1에서의 세포는 2N DNA를 갖는 것으로 확인되었다. 이러한 구체예에서, S00109 또는 S01860에 노출된 세포는 G1기에서 세포 비율의 용량-의존적 증가 ("G1 증대")를 나타내었다. 이러한 결과는 0.019  $\mu$ M 내지 0.625  $\mu$ M의 농도에서 S00109 또는 S01860에 대한 노출이 G2-정지된 세포를 세포 주기에 재진입시키고, M기를 통해 진행시키고, G1기에 진입함을 나타내는 것이다. 대조적으로, 처리되지 않은 (즉, S00109 또는 S01860에 노출되지 않음) G2-정지된 세포의 집단에서의 세포의 수 퍼센트만이 G1기에 진입하였다.

[0266] 본 발명의 화합물에 의한 G2 세포 주기 정지에 대한 적응의 추가적인 비제한적이고 대표적인 구체예는 대략 본

발명의 144개의 화합물에 대한 구조 및 IC<sub>50</sub> 값 (1/2-최대 G1 증가를 야기시키는 농도)을 나타낸, 실시예 5 및 실시예 6에 기재되어 있고 표 1, 2 및 3에 도시되어 있다. 표 1, 2 및 3에 제공된 광범위한 데이터는 구조-활성 분석(structure-activity determination)을 가능하게 하였다.

[0267] G2 세포 주기를 폐기시키고/거나 DNA-손상-유도된 세포 주기 정지에 적응시키는 본 발명의 화합물의 능력을 설명하기 위해 세포 주기 활성의 다른 측정이 또한 기대될 수 있다. 실시예 1에 기술되고 도 2에 도시된 대표적인 구체예에서, 히스톤 H3 포스포릴화가 측정되었고, 여기서 히스톤 H3의 포스포릴화의 증가가 DNA-손상-유도된 세포 주기 정지에 대한 적응 (이로부터의 이탈)을 나타내었다. G2 세포 주기 정지는 주르카트 세포에서 DNA 손상에 의해, 즉 10 Gy 선량의 X선을 전달함으로써 유도되어 "사전-정지된" 세포를 형성시켰다. 사전-정지된 세포는 0.3  $\mu$ M 또는 1  $\mu$ M의 화합물 S00109 (또한 S109라 칭함)에 노출되었으며, 히스톤 H3 포스포릴화의 현저한 증가는 24 시간 치료 시간에 걸쳐 관찰되었다. 이러한 이론에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는 한, 본 발명의 화합물은 추측컨대 DNA-손상-유도된 G2 체크포인트를 폐기함으로써 DNA-손상-유도된 세포 주기 정지에 대한 적응 (이로부터의 이탈)을 초래한다.

[0268] 본 발명의 화합물은 암세포에 대한 세포독성 효과를 갖는다

[0269] 본 발명의 화합물은 임의의 추가 치료없이, 암세포에 대한 세포독성 효과를 가질 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 임의의 추가 치료없이 암세포를 사멸시키거나 억제하기 위한 조성물 및 이의 방법을 제공한다. 실시예 2에 기술되고 도 4에 도시된 대표적인 구체예에서, 단지 S00109에 인간 암세포의 노출은 콜로니 형성 검정법으로 측정된 바와 같이 암세포에 대한 용량-의존적 세포독성 효과를 갖는다 (도 4, "0 Gy" 백색 원의 진한 선은 방사선 처리하지 않음을 나타낸 것이다).

[0270] 실시예 4에 기술되고, 도 6, 7 및 8에 도시된 비제한적인 대표적 구체예에서, 임의의 추가적 항암 치료없이, 및 정상 세포에 대한 세포독성 효과를 나타내지 않으면서 암세포에 대한 세포독성 효과를 갖는 본 발명의 화합물이 제공된다. 도 4에서의 대표적인 구체예에서, 마우스는 복막내 이식에 의해 인간 골수종 세포가 이종이식되었고, 생존률에 대한 본 발명의 화합물의 효과가 측정되었다. 실시예 4에 기술되고 도 6, 7 및 8에 도시된 바와 같이, S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747만으로도 치료는 인간 골수종 세포의 이종이식된 마우스의 생존을 연장시키는데 충분하였으며, 이는 S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747이 이종이식에서의 이식된 암세포에 대한 세포독성 효과를 가짐을 나타낸다. 도 6의 구체예에 도시된 바와 같이, S00109로의 치료(복막내 주입에 의함)는 "표준" 텍사메타손 치료, 또는 전혀 치료되지 않은 것 보다 매우 큰 생존에 대한 치료학적 효과를 가졌다. 도 7 및 8에 도시된 바와 같이, 본 발명의 여러 대표적인 화합물의 경구 투여는 생존률의 급격한 증가를 나타내었으며, 여기서, 일부 치료는 실험 마지막에 100% 생존율을 나타내었다. 이러한 결과는, 본 발명의 화합물이 실시예 4에서 시험된 5개의 별도의 대표적인 화합물에 의해 예시된 바와 같이, 암세포에 대해 선택적 세포독성을 가지고, 정상 세포 (즉, 마우스 종양 이식 숙주의 정상 세포)에 대한 검출가능한 세포독성을 가지지 않을 수 있다는 것을 설명한다. 이러한 생체내 결과는, 본 발명의 화합물이 실시예 4에서 시험된 5개의 별도의 대표적인 화합물에 의해 예시된 바와 같이, 생체내에서 암세포에 대한 선택적 세포독성을 가지고 생체내에서 정상 세포에 대한 검출가능한 세포독성을 가지지 않을 수 있다는 것을 설명한다. 이러한 결과는, 본 발명의 화합물이 실시예 4에서 상이한 경로에 의해 투여된 본 발명의 5개의 별도의 대표적인 화합물에 의해 예시된 바와 같이, 피검체에서 증식 질환을 치료하기 위해 유효량으로 피검체에 투여될 수 있다는 것을 설명한다.

[0271] 본 발명의 화합물은 항암 치료에 대해 세포를 감작시킬 수 있다

[0272] 본 발명의 화합물은 다른 치료의 세포독성 효과를 증가시키거나 악화시킬 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 항암 치료에 대해 세포를 감작시키기 위한, 특히 DNA-손상 제제 및 DNA-손상 치료에 대해 세포를 감작시키기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 실시예 2에 기술되고 도 4에 도시된 대표적인 구체예에서, X-선 조사에 의해 G2에서 "사전-정지된" 인간 암세포가 또한 S00109에 노출될 때, 조합 치료는 콜로니 형성 검정에 의해 측정된 바와 같이 세포에 대해 보다 높은 세포독성 효과를 갖는다. 도 4에서, 본 발명의 화합물의 감작 효과(sensitizing effect)는 1 Gy의 선량("1 Gy" 검정색 원, 대시 라인)을 수용하고 여러 용량의 S00109로 처리된 세포에 대해 가장 잘 예시되어 있으며, 여기서 S00109는 세포독성에 대한 용량-의존적 첨가 효과(additive effect)를 나타내었다. 실시예 3에 기술되고 도 5에 도시된 대표적인 구체예에서, S00109와 텍사메타손의 조합 치료는 subG1기에서 세포의 비율, 즉 사멸 세포의 비율에 의해 측정된 바와 같이, 단독 치료 보다 매우 큰 세포독성을 갖는다.

[0273] 실시예 2에 기술되고 도 3에 도시된 대표적인 구체예에서, 포스포릴화된  $\gamma$ -H2AX는 세포독성의 척도로서 측정되었다. X-선-조사만으로 처리된 세포는 48 시간에 걸쳐 포스포릴화된  $\gamma$ -H2AX의 증가된 발현을 나타내었다. 본

발명의 화합물의 감작 또는 "첨가" 효과는 X-선-조사로 처리한 후 1  $\mu$ M S00109에 노출된 세포 (도면 설명에서 "S-109 +"로 표시됨)에서 볼 수 있는데, 이는 동일한 48 시간에 걸쳐 현저하게 높은 수준이 포스포릴화된  $\gamma$ -H2AX 발현을 초래하였으며, 이는 S00109의 투여로 인해 상당히 높은 수준의 세포독성을 나타내는 것이다.

[0274] 본 발명의 화합물은 암세포에 대한 선택적 세포독성을 갖는다

[0275] 본 발명의 또다른 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 정상 (비-타겟) 세포에 대해 세포독성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 세포, 특히 암세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제할 수 있다. 대부분의 통상적인 항암제는 암세포 또는 정상 세포이든지 상관없이 증식 세포를 타겟으로 하며, 그 결과 대부분의 통상적인 항암 약제는 구역질, 설사, 탈모와 같은 부작용을 발생시킨다. 대조적으로, 본 발명의 화합물은 손상된 G1 체크포인트, G2 세포 주기 정지, 또는 다른 유형의 DNA 손상과 같은 상태를 갖는 세포를 선택적으로 타겟으로 하고, 정상 세포에 대한 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않으면서 타겟 세포를 선택적으로 사멸시키거나 억제한다.

[0276] 본 발명의 화합물의 선택성의 비제한적인 대표적 구체예는 실시예 7에 기술되어 있고 표 4 내지 표 11에 도시되어 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은, 이러한 화합물이 암세포 및 DNA-손상된 세포 (예를 들어, 조사된 세포)에 대해 엄격한 세포독성 효과를 갖는 농도에서 정상 세포에 대해 세포독성을 나타내지 않았다. 이에 따라, 본 발명은 세포를 G2 체크포인트를 폐기하기에 충분한 양의 적어도 하나의 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써, 정상 (손상되지 않은) 세포에 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 암세포와 같은 DNA-손상된 세포를 선택적으로 타겟화하는 방법을 제공한다. 본 발명은 정상 (손상되지 않은) 세포에 대해 세포독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서, 암세포와 같은 DNA-손상된 세포를 선택적으로 타겟화하는 방법에서 사용하기에 적합한, 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 함유한 약제 조성물을 제공한다.

[0277] 스크리닝(screening)을 위한 본 발명의 화합물의 용도

[0278] 본 발명의 화합물은 G2 체크포인트와 및/또는 G2 세포 주기 정지에 대한 적응에 포함된 다른 공정들과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 확인하기 위해 문헌[Sha et al. ((2007) Mol Cancer Ther, 6: 147-153)]에 기술된 바와 같은 세포 주기 표현형을 기초로 한 스크리닝 프로토콜에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 치료학적 G2 체크포인트 폐기 및/또는 G2 정지에 대한 치료학적 적응을 위한 후보 화합물을 확인하기 위해 스크리닝 프로토콜에서 사용될 수 있다. 이러한 스크리닝 프로토콜은 요망되는 생물학적 활성을 갖는 화합물을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이에 따라 확인된 화합물은 암세포에 대한 선택적 세포독성 활성을 위해 추가로 평가될 수 있다. 화합물은 텍사메타손과 같은 통상적인 항암제로의 조합 치료에서 평가될 수 있다.

[0279] 하기 실시예들은 예시를 위해 제공된 것으로서, 청구된 발명을 제한하지 않는다.

## [0280] 실시예

### [0281] 실시예 1: G2기에서 정지된 주르카트 세포에 대한 시험 화합물 S00109 및 S01860의 효과

[0282] 주르카트 세포 (인간 T 세포 림프종-유래 세포주)를 10 Gy의 X-선 조사로 G2기에서 정지시키고, 5% CO<sub>2</sub>/공기, 37°C에서 10% 우태아혈청 (FCS)/RPMI1640 중에서 24 시간 동안 배양시켰다. (FCS는 Equitech-Bio (Kerrville, TX)로부터 구입하였으며, RPMI1640는 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO.)로부터 구입하였다) 시험 화합물을 명시된 용량으로 상기 매질에 첨가하고, 세포들을, 수확하기 전에 추가 24 시간 동안 상기 기술된 조건하에서 배양하였다.

[0283] 수확된 세포를 크리스한 완충액(Krishan's buffer) (0.1% 소듐 시트레이트, 50  $\mu$ g/ml 프로피듐 아이오다이드, 20  $\mu$ g/ml RNase A, 0.5% Nonidet P-40)로 염색하고, 유세포분석(flow cytometry) (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석하여 샘플 중 각 세포의 세포 단계를 확인하였다. G1기에서의 세포를 이중화된(doubled)(2N) DNA 함유물을 갖는 것으로 확인하였다. 도 1은 명시된 용량의 각 화합물로 처리한 후 G1기에서의 세포의 비율을 도시한 것이다.

[0284] 각 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 G1기에서 세포 비율의 증가(G1 증가)를 유도하기 위한 1/2 최대 활성(half maximal activity)을 나타내는 용량으로서 계산하였다. IC<sub>50</sub> 값을 이용하여 화합물의 활성을 측정하고 구조-활성 관계를 결정하였다.

[0285] 도 1에 도시된 바와 같이, 24 시간 동안 화합물 S00109 또는 S01860으로 처리된 사전-정지된 주르카트 세포의 집단은 G1 세포의 수의 상당한 증가를 나타내었으며, 이는 세포가 세포 주기로 다시 진입할 수 있음을 나타내는 것이다.

- [0286] 히스톤 H3 포스포릴화
- [0287] X-선 처리 후 G1기에서의 세포("G1 세포"는 2N DNA에 의해 검출됨) 수의 증가는 G2 체크포인트가 폐기되고/거나 세포가 X-선 처리에 의한 G2 체크포인트의 활성화(즉, X-선 처리에 의한 DNA-손상-유도된 G2 체크포인트의 활성화)에 의해 제공된 G2 세포 주기 정지에 대해 적응(이로부터 이탈)하였음을 나타내는 것이다. 히스톤 H3 포스포릴화의 수준을 시험 화합물로 처리된 사전-정지된 세포에서 측정하여, 사전-정지된 세포가 세포 주기에 재진입하고 G1기로 진행하기 전에 M기를 통과함을 확인하였다. 히스톤 H3의 포스포릴화의 증가는 손상-유도된 세포 주기 정지에 대한 적응(이로부터의 이탈) 또는 G2/M 체크포인트 폐기를 나타낸다.
- [0288] 주르카트 세포를 10 Gy X-선으로 조사하고, 10% FCS/RPMI에서 24 시간 동안 배양하였다. 시험 화합물 S00109를 0.3 또는 1  $\mu$ M로 상기 배양 매질에 첨가하고, 세포를 시험 화합물과 함께 0 내지 24 시간의 처리 시간 동안 배양하였다. 세포를 냉각된 에탄올로 고정시키고, 0.1% 사포닌/PBS로 처리하고, 안티-포스포-히스톤 H3 (Ser10) (Upstate Biotechnology, Uppsala, Sweden)으로 염색하고, 유세포분석 (BD Biosciences)으로 분석하였다. 도 2에서, X-축은 처리 시간, 즉 S00109 첨가후 시간을 나타낸 것이며, Y-축은 포스포-히스톤-H3-포지티브인 세포의 비율(%)을 나타낸 것이다. X-선 조사 (10 Gy)와, 1  $\mu$ M (흰색 사각형) 및 0.3  $\mu$ M (검정색 원)의 화합물 S00109로 주르카트 세포의 순차적 처리 이후 히스톤 H3 포스포릴화의 수준(%)은 최대 24 시간으로 처리 시간이 증가됨에 따라 증가하였다.
- [0289] **실시예 2: S00109 단독 또는 이와 방사선과 조합한 세포독성**
- [0290] 포스포릴화된 히스톤 H2AX 발현
- [0291] 포스포릴화된 히스톤 H2AX (Ser139에서 포스포릴화된  $\gamma$ -H2AX)의 발현을 세포독성의 척도, 특히 DNA-손상-관련 세포독성의 척도로서 측정하였다. 주르카트 세포를 10 Gy X-선으로 조사하고, 상기에 기술된 10% FCS-RPMI 중에서 24 시간 동안 배양하였다. 이후에, S00109를 상기 배양 매질에 1  $\mu$ M 로 최대 24 시간의 처리 시간 동안 첨가하였다. 세포를 완충액 (100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM DTT, 0.2% NP-40, 10 mM NaF, 10 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 500 nM 오카다산(okadaic acid), 및 프로테아나제 억제제) 중에 용해시켰다. 용해물(lysate)의 분취액(30  $\mu$ g 단백질)을 15% SDS 페이지 겔 상에서 전기영동시키고, 웨스턴 블롯 분석을 위한 막으로 옮겼다. 안티-포스포-히스톤 H2AX (Ser 139) Ab (Cell Signaling Technology, Beverly, MA)를 이용하여 블롯팅된 막 위에서  $\gamma$ -H2AX를 검출하였다. 도 3에 도시된 바와 같이,  $\gamma$ -H2AX의 수준은 S00109로 처리 시간에 따라 증가하였으며, 이는 조사에 의해 야기된 DNA 손상 이외에 S00109가 DNA 손상을 야기시킴을 나타내는 것이다.
- [0292] 콜로니 형성 분석
- [0293] S00109의 세포독성 활성을 HCT-116 세포, 인간 결장암 세포주를 이용한 콜로니 형성 분석으로 추가로 확인하였으며, 여기서 콜로니수의 감소는 세포 성장 억제 및/또는 세포 사멸의 척도(measure)이다. HCT-116 인간 결장암세포를 10% FCS가 제공된 맥코이 5A (McCoy's 5A (Invitrogen, Carlsbad, CA)) 중에서 37°C, 5%  $\text{CO}_2$ /공기에서 배양하였다. 세포를 6개의 웰 플레이트 당 300개의 세포로 3배수(in triplicate)로 시딩하고, 도면 설명에 도시된 바와 같이 X선으로 조사하고, 24 시간 동안 배양한 후에, 명시된 투약량의 S00109로 처리하고, 8일 동안 배양하였다. 8일째에, 콜로니를 고정시키고, 크리스탈 바이올렛(crystal violet) (Sigma-Aldrich)으로 염색하고, 콜로니의 수를 계수하였다. 도 4는 8일째에 계수된 콜로니 수(y-축)에 대한 S00109 용량(x-축)의 효과를 나타낸 것이다.
- [0294] 방사선 처리되지 않은 세포 (도 4에서의 설명에서 "0 Gy" 흰색 원의 진한 선)를 조사된 세포와 동일한 조건하에서 배양하고, S00109로 처리하여 S00109 단독의 효과를 나타내었다. 이에 따라, 도 4에 도시된 바와 같이, S00109 단독은 용량-의존 방식으로 HCT-116 세포에 의해 콜로니 형성을 억제하였으며, 이는 S00109 단독이 충분히 높은 투약량에서 암세포의 성장을 억제하고/거나 암세포를 사멸시킬 수 있음을 나타낸다.
- [0295] 처리되지 않은 대조군 세포에 대한 "정상" 콜로니 계수는 0 Gy 및 0  $\mu$ M S00109에 대한 값으로 나타낸 것이다.
- [0296] 1 Gy의 방사선 선량을 수용한 세포 (검은색 원, 점선)는 방사선 단독으로 인하여 콜로니 형성의 억제를 나타내었다. 1 Gy의 방사선 선량을 수용하고 S00109에 노출된 세포는 콜로니 형성의 억제를 추가로 나타내었으며, 이는 S00109가 방사선 처리의 세포독성을 증대시킬 수 있음을 나타낸다. 방사선 및 S00109 처리의 조건하에서, S00109의 강력한 용량-의존적 첨가 효과가 나타났다.
- [0297] 3 Gy의 방사선 선량을 수용한 세포 ("3 Gy" 흰색 원의 고체 선)는 방사선 단독에 의한 강력한 콜로니 형성 억제



를 나타내었다. S00109는 가장 높은 농도 (4  $\mu$ M)에서 검출가능한 추가적인 억제 효과를 갖는 것으로 보여지는데, 이는 또한 S00109가 방사선 처리의 세포독성을 증대시킬 수 있음을 나타내는 것이다.

[0298] **실시예 3: S00109 단독 및 텍사메타손과 조합한 이의 세포독성**

[0299] S00109 단독 및 텍사메타손과 조합한 이의 세포독성을 처리 후 subG1기에서의 세포의 수를 확인함으로써 측정하였으며, 여기서 subG1기는 세포 사멸을 나타낸 것으로, 이는 처리 후 subG1기에서의 세포의 수가 처리에 의해 사멸하는 세포를 나타낸다. 인간 다발성-골수종-유래 세포주, ARH-77을 S00109의 존재 또는 부재하에, 텍사메타손과 함께 또는 이의 없이, 상기 기술된 물질 및 조건을 이용하여, 10% 우태아혈청 (FCS)/RPMI1640 중에서 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>/공기에서 24 시간동안 배양하였다. 수확된 세포를 크리스한 완충액 (Krishan's buffer) (0.1% 소듐 니트레이트, 50  $\mu$ g/ml 프로피듐 아이오다이드, 20  $\mu$ g/ml RNase A, 0.5% Nonidet P-40)으로 염색하고, 유세포 분석(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석하였다.

[0300] 도 5는 S00109(x-축) 단독 또는 텍사메타손과 조합한 이의 처리 후에 subG1기에서의 ARH-77 세포의 비율(y-축)을 도시한 것이다. 처리되지 않은 대조군 세포의 집단에서의 subG1 세포의 "정상적인" 비율은 0  $\mu$ g/ml S00109에서 S00109 단독(도면 설명에서 검은색 다이아몬드, 진한 선, "S109 단독")에 대한 값에 의해 나타낸 것이다. 최대 10  $\mu$ g/ml의 농도의 S00109 단독 처리는 용량-의존적 방식으로 세포 사멸을 야기시켰다. S00109 없이 2 ng/ml (흰색 원, 점선), 20 ng/ml (흰색 삼각형, 점/대시 라인) 및 200 ng/ml (흰색 원, 대시 라인)의 텍사메타손 단독 처리는 대조군과 비교하여 약간 증가된 수준의 subG1 수준, 즉 약간 증가된 세포독성을 나타내었다. 그러나, 텍사메타손과 조합한 S00109로의 처리는 subG1 세포 수준의 급격한 증가를 초래하였다. 조합 효과는 S00109 농도에 매우 의존적인 것으로 나타났으며, 이는 S00109의 용량-의존적 효과를 설명한다. S00109와 텍사메타손의 조합은 각 화합물 단독으로 나타나는 수준 보다 현저히 높은 세포 사멸 수준을 초래하였다. 이에 따라, S00109는 텍사메타손의 세포독성을 증가시켰다.

[0301] **실시예 4: ARH-77 세포의 이종이식이 제공된 마우스의 생존에 있어서, 본 발명의 대표적인 화합물 단독 및 조합의 효과**

[0302] ARH-77의 이종이식이 제공된 마우스 (인간 다발성-골수종-유래 세포주)를 S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747, 또는 "표준" 치료로 인식된 텍사메타손으로 치료하였으며, 이들의 생존을 측정하고, 이종이식된 비히클-처리 (대조군) 마우스의 생존과 비교하였다. 생존을 연장시키기 위한 치료 능력은 정상 (마우스) 세포의 생체내에서 큰 악영향 없이 이식된 암세포에 대한 치료의 세포독성의 척도인 것으로 여겨졌다.

[0303] 8주령의 수컷의 중증 복합 면역 결핍증 (SCID) 마우스를 ARH-77 세포의 동물 (n=10) 당  $1.9 \times 10^6$  (도 6),  $0.8 \times 10^6$  (도 7),  $4.1 \times 10^6$  (도 8)개의 세포로 복막내로 이식하였다.

[0304] 동물을 국제실험동물 인증협회(the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)로부터의 가이드라인에 따라 사육하고, 프로토콜을 칸바스사(CanBas Co. Ltd.)의 실험동물 관리위원회(institutional animal care committee)로부터 승인받았다.

[0305] 도 6에 도시된 실험을 위하여, 마우스는  $1.9 \times 10^6$  ARH-77 세포를 복막내 이식으로 수용하였다. S00109로 처리된 마우스 ("S109")는 50mg/kg S00109의 복막내 주입을 수용하였다. 텍사메타손으로 처리된 마우스 ("텍사")는 2mg/kg 텍사메타손의 복막내 주입을 수용하였다. 비히클 처리된 대조군 동물은 복막내 비히클 주입을 수용하였다. 각 주입을 ARH-77 세포의 이식후 1일째, 2일째, 및 3일째에 수행하였다. 생존율 (y-축, 마우스 생존의 %)을 비히클 단독으로 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 대시 라인); 50 mg/kg 화합물 S00109로 처리된 마우스 ("S109" 진한 선); 및 2 mg/kg 텍사메타손으로 처리된 마우스 ("텍사" 점-대시 라인)에 대해 이식후 최대 80일 동안 측정하였다. S00109로 처리된 마우스는 처리되지 않은 대조군 마우스 보다 현저하게 긴 생존시간을 갖는다. 텍사메타손으로 처리된 마우스가 처리되지 않은 대조군 마우스 보다 긴 생존 시간을 갖지만, 텍사메타손의 치료학적 효과는 S00109의 치료 효과 보다 매우 낮았다.

[0306] 도 7에 도시된 실험을 위하여, 마우스는 복막 이식으로  $0.8 \times 10^6$  ARH-77 세포를 수용하였다. 마우스를 하기와 같이 이식후 1일째에 화합물의 단일 경구 투여로 처리하였다: 비히클 단독으로 경구로 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 진한 선); 750 mg/kg 화합물 S00109로 경구로 처리된 마우스 ("S109" 점선); 및 750 mg/kg 화합물 S01860으로 경구로 처리된 마우스 ("S1860" 대시 라인). S00109로 처리된 마우스가 약 64 시간 후에, 대조군 마우스 보다 약간 낮은 생존율을 나타내었지만, S00109로 처리된 마우스는 대조군 마우스에 비해 상당히 높은

생존율을 나타내었으며, 85일째에 단지 약 20%의 대조군 마우스 생존과 비교하여 85일에 거의 70%의 생존율을 나타내었다. S01860으로 처리된 마우스는 대조군 마우스 또는 S00109로 처리된 마우스 보다 급격하게 높은 생존율을 나타내었으며, 여기서, 생존의 제 1 감소는 이식 후 70일까지 나타나지 않았으며, S01860-처리된 마우스 중 거의 90%는 85일까지 생존하였다.

[0307] 도 8에 도시된 실험을 위하여, 마우스는 복막내 이식에 의해  $4.1 \times 10^6$  ARH-77 세포를 수용하였다. 마우스를 하기와 같이 이식후 1일째에 화합물의 매일 1회 경구 투여, 및 2일째에 매일 1회 경구 투여로 처리하였다: 비히클 단독으로 2일 동안 매일 1회 경구 처리된 대조군 마우스 ("대조군" 진한 선); 250 mg/kg 화합물 S003518로 2일 동안 매일 1회 경구 처리된 마우스 ("S3518" 점선); 250 mg/kg 화합물 S003405로 2일 동안 매일 1회 경구 처리된 마우스 ("S3405" 대시 라인); 및 250 mg/kg 화합물 S003747로 2일 동안 매일 1회 경구 처리된 마우스 ("S3747" 점-대시 라인). S03518, S03405 또는 S03747로 처리된 모든 마우스는 대조군 마우스에 비해 급격하게 높은 생존율을 나타내었다. 대조군 마우스는 이식후 29일째에 생존율 감소가 나타나기 시작하였고, 이식후 50일째에 단지 약 30%의 생존율을 나타내었다. 반대로, S03518, S03405 또는 S03747로 처리된 마우스는 생존에 있어 매우 적은 감소를 나타내었고, 이식후 50일까지 80 내지 100%의 극히 높은 생존율을 나타내었다.

[0308] 이러한 결과는 복막내 또는 경구로 투여된 S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747이 정상 세포 (마우스 이식 숙주)에 대해 검출가능한 세포독성을 나타내지 않으면서 암세포 (이식 종양의 ARH 77 세포)에 대해 생체내에서의 선택적 세포독성을 나타냄을 설명하였다. 이러한 결과는 본 발명의 5개의 상이한 화합물이 피검체의 증식성 질환을 치료하기 위해 유효량으로 피검체에 투여됨을 설명한다.

[0309] **실시예 5: G2 세포 주기 정지에 적응시키고 세포 주기에 재 진입하기 위해 G2-정지된 세포를 유도하기 위한 대표적인 화합물의 능력**

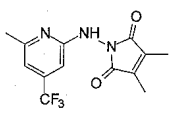
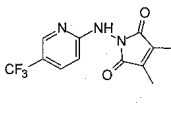
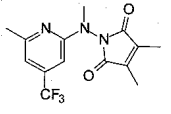
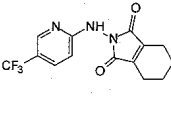
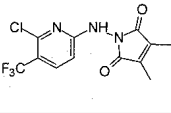
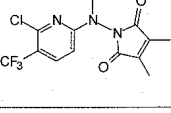
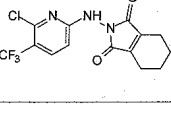
[0310] 대표적인 화합물을 본원에 제공된 방법에 따라 합성하였다. 각 화합물의 구조 및 다른 성질들을 각 합성된 화합물에 대한  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼으로 결정하였다.

[0311] 사전-정지된 주르카트 세포를 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다. 간단하게는, 주르카트 세포를 10 Gy 선량을 X-선 조사하고, 10% 우태아 혈청(FCS)/RPMI1640 중에서  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ /공기에서 24 시간 동안 배양시키고, 이후에, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물에 노출시키고, 수확하기전 상기 기술된 조건하에서 추가 24 시간 동안 배양하였다. 수확된 세포를 크리스한 완충액 (0.1% 소듐 니트레이트, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  프로피듐 아이오다이드, 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  RNase A, 0.5% Nonidet P-40)로 염색하고, 유세포 분석 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석하여 샘플에서 각 세포의 세포 단계를 확인하였다. G1기에서의 세포를 이중화된(2N) DNA 함유물을 가짐을 통하여 확인하였다.

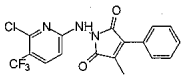
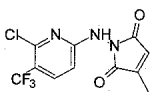
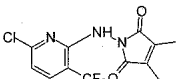
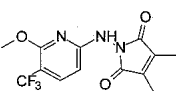
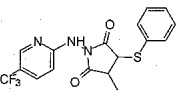
[0312] 각 화합물에 대한  $\text{IC}_{50}$  값을 시험 화합물에 대해 측정된 G1기에서의 세포 비율의 1/2-최대 증가 (G1 증가)를 야기시키는 투약량( $\mu\text{M}$ 의 농도)으로서 계산하였다. 하기 표 1은 대표적인 화합물에 대한 구조, 질량,  $^1\text{H}$  NMR 수치, 및  $\text{IC}_{50}$  값을 나타낸 것이다.

[0313]

표 1. 대표적인 화합물 및 IC50 값

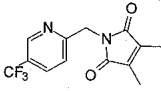
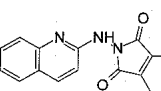
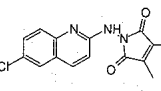
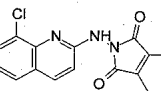
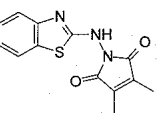
	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
1	S00069		300.5 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ: 6.89 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.07 (s, 6H)	5
2	S00073		286.4 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.37 (s, 1H), 7.70-7.60 (dd, J= 1.8, 8.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.60 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H)	2.5
3	S00084		314.4 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ: 6.79 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)	5
4	S00200			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.37-8.39 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61-6.64 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 1.80-1.84 (m, 4H)	5
5	S00109		318.0 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H)	0.12
6	S00170			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.08 (s, 6H)	0.12
7	S00186			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 4H)	0.63

[0314]

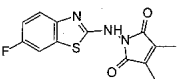
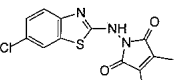
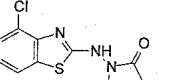
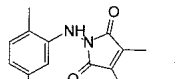
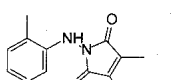
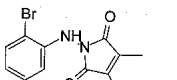
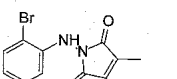
	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
8	S00257			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)	10
9	S00333		304.2 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.85-8.75 (br, 1H), 7.95-7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). HPLC-MS (m/e): 304.2 (M-1).	15
10	S00108		319.7 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.80-7.70 (dd, J=0.6, 7.8 Hz, 1H), 6.95-6.85 (dd, J=0.6, 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.07 (s, 6H). HPLC-MS (m/e): 318.0 (M-1, 네가티브 모드 )	20
11	S00451		314.2 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 2.05 (s, 6H). HPLC-MS (m/e): 314.2 (M-1)	60
12	S00145	 이성질체의 혼합물	382.1 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.30 (d, J=16.6Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 3H), 6.80-6.60 (br, 1H), 6.60-6.45 (dd, J=8.0, 18.4Hz, 1H), 3.70 (d, J=5.6 Hz, 0.5H), 3.20-2.95 (t, J=18.4, 46.4 Hz, 1H), 2.95-2.90 (t, J=5.6, 7.6	30

[0315]

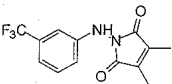
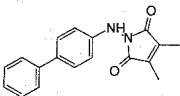
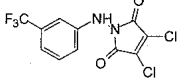
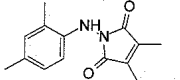
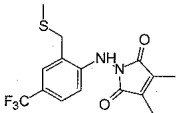
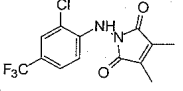
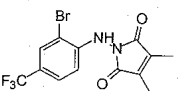


	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
				Hz, 0.5H), 1.72 (s, 1.5H), 1.55-1.45 (d, J=7.2 Hz, 1.5H). HPLC-MS (m/e): 382.1 (M++1)	
13	S00110			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.79 (s, 1H), 7.85-7.89 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.33-7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.01 (s, 6H)	60
14	S00362		268.2 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H)	5
15	S00622		302.15 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.88 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 9 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.09 (s, 6H)	5
16	S00585		302.13 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.90 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.64-7.66 (dd, J=0.8, 5.4 Hz, 1H), 7.53-7.56 (dd, J=0.8, 6.3 Hz, 1H), 7.19-7.23 (dd, J=5.7, 6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.45
17	S00295			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.29 – 7.35 (m, 1H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 2.07(s, 6H)	5

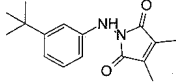
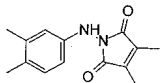
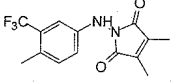
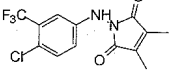
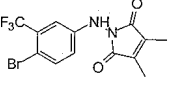
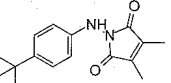
[0316]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> (μM)
18	S00454		292.2 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.50 (dd, J= 4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (td, J= 2.1, 9.0, 17.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H)	4
19	S00590		307.8 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.53 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H)	5
20	S00756			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 2.02 (s, 6H), 7.07 (d, J=12 Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=6.9 Hz, 1H)	1.25
21	S00319			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.05-6.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.90-6.80 (dd, J=2.1, 7.8 Hz, 1H), 6.50-6.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)	10
22	S00512		297.1 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (s, 6H)	5
23	S00623			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.60 (dd, J=0.3, 6.3 Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.08 (s, 6H)	10
24	S00649		350.9 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85-6.82 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.20 (s, 9H)	10

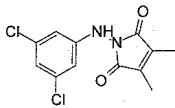
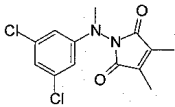
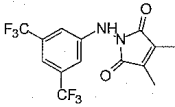
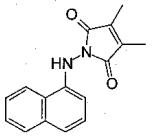
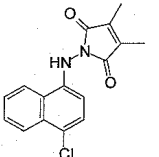
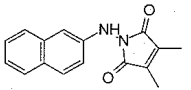
[0317]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> (μM)
25	S00305			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.06 (s, 6H)	5
26	S00515		292.9 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.52-7.37 (m, 6H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.83-6.80 (dd, J=2.1, 6.6 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.05 (s, 6H). HPLC-MS (m/e): 292.9 (M+1).	20
27	S00406			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H)	80
28	S00294			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)	5
29	S00499			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.59(s, 3H)	5
30	S00699			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 2.05 (s, 6H), 6.50 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4, 1H), 7.59 (s, 1H)	10
31	S00624			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.75 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.06 (s,	10

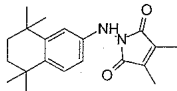
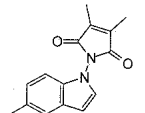
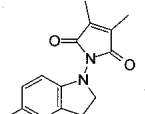
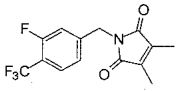
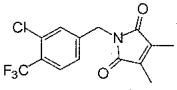
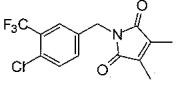
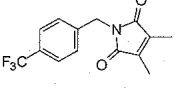
[0318]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
				6H)	
32	S00627		271.1 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.16-7.11 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.84-6.82 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.27 (s, 9H)	2
33	S00452		245.0 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52-6.48 (dd, J=2.4, 7.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)	10
34	S00697			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 6H)	2.5
35	S00405			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.33 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.05 (s, 6H)	2.5
36	S00516			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.76-6.72 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.05 (s, 6H)	1.25
37	S00479		273 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)	2.5

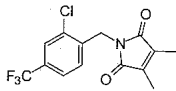
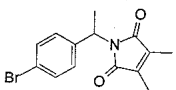
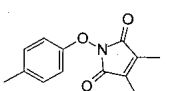
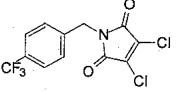
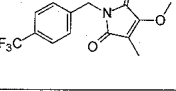
[0319]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
38	S00456			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 2.05 (s, 6H)	2.5
39	S00587		296.9 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 6.86-6.85 (t, J=1.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)	2.5
40	S00474			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.08 (s, 6H)	2.5
41	S00475		267.5 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.96-7.99 (t, J=4.5, 5.1 Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.27-7.32 (t, J=7.8, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.07 (s, 6H)	3.75
42	S00738			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 8.24-8.27 (dd, J=0.6, 8.1 Hz, 1H), 7.97-8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.35-7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54-6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H)	0.63
43	S00651			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.02-7.07 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.07 (s, 6H)	10

[0320]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC50 (μM)
44	S00698		326.9 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.63 (s, 4H), 1.20-1.24 (m, 12H)	5
45	S00663			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 9.96 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.33(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)	40
46	S00662			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.42 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=14.7 Hz, 2H), 6.56 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 6H)	60
47	S00412			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.51-7.56 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.00 (s, 6H)	10
48	S00513			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.98 (s, 6H)	5
49	S00201			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, J=3 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 1.97 (s, 6H)	10
50	S00088			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 1.97 (s, 6H)	10

[0321]

	SCID	구조	MS (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> (μM)
51	S00408			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.63 (s, 1H), 7.44-7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26-7.27 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.01 (s, 6H)	10
52	S00543			(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.77 (d, J=5.4 Hz, 3H)	60
53	S00628		230.0 (M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 6H). HPLC-MS (m/e): 230.0 (M-1).	60
54	S00409		324.1 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.60 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H)	20
55	S00410		299.3 (M+1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) δ: 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)	10

실시에 6: G2 세포 주기 정지에 적응시키고 세포 주기에 재 진입시키기 위해 G2-정지된 세포를 유도하기 위한 대표적인 화합물의 능력

대표적인 화합물을 본원에 제공된 방법에 따라 합성하였다. 각 화합물의 구조 및 다른 물리화학적 성질을 각 합성된 화합물에 대해 <sup>1</sup>H NMR 분광기로 결정하였다.

사전-정지된 주르카트 세포를 실시에 1에 기술된 바와 같이 제조하였다. 간단하게는, 주르카트 세포를 10 Gy 선량으로 X-선 조사하고, 10% 우태아 혈청(FCS)/RPMI1640 중에서 37℃, 5% CO<sub>2</sub>/공기에서 24 시간 동안 배양시키고, 이후에, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물에 노출시키고, 수확하기전 상기 기술된 조건하에서 추가 24 시간 동안 배양하였다. 수확된 세포를 크리스한 완충액 (0.1% 소듐 니트레이트, 50 μg/ml 프로피딘 아이오다이드, 20 μg/ml RNase A, 0.5% Nonidet P-40)로 염색하고, 유세포 분석 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) 으로 분석하여 샘플에서 각 세포의 세포 단계를 확인하였다. G1기에서의 세포를 이중화된(2N) DNA 함유물을 가짐을 통하여 확인하였다.

각 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 시험 화합물에 대해 측정된 G1기에서의 세포 비율의 1/2-최대 증가 (G1 증가)를 야기시키는 투약량(μM의 농도)으로서 계산하였다. 하기 표 2는 대표적인 화합물에 대한 구조, IUPAC명, 분자식, ID번호("SCID"), 질량, <sup>1</sup>H NMR 수치, 및 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸 것이다. 표 3은 또다른 대표적인 화합물에 대한 구조, IUPAC명, 분자식, ID번호 ("SCID"), 질량, <sup>1</sup>H NMR 수치, 및 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸 것이다.

[0327]

표 2. 대표적인 화합물 및 IC50 값

물리화학적 특징

SCID	구조	IUPAC 명	질량(m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
S01860		3차-부틸 3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트	432.2(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.79 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.50 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 2.75 (t, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).	0.03
S01861		에틸 3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트	404.1(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.79 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 2.79-2.65 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H).	0.05
S01078		3,4-디메틸-1-((4,7,8-트리클로로(2-퀴놀릴))아미노)아졸린-2,5-디온	370.2(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.88-7.84 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.41 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.078
S01247		1-((8-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	380.1(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 8.00-7.96 (dd, $J$ = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (dd, $J$ = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.23-7.20 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (br, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.08 (s, 6H)	0.078

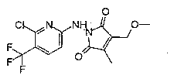
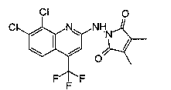
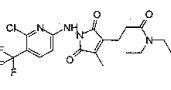
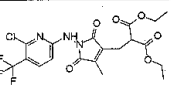
[0328]

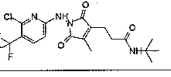
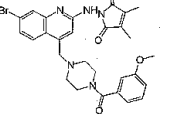
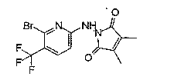
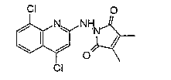
S01589		3차-부틸 4-(1-((2-((3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)아미노)-7-브로모-4-퀴놀릴)에틸)피페라진 카복실레이트	544.3(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.86-7.83 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.37 (dd, $J$ = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.80 (br, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.41-3.38 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)	0.078
S01648		메틸 3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트	390(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.78 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.50 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).	0.078
S01796		3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸사-N-메틸프로판아미드	419.2(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.76 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.51 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).	0.078
S01879		1-((7-브로모-4-((2-((2-메톡시페닐)카복실)에틸)피페라진)에틸)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	578 (M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.89-7.83 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 3.86-3.72 (m, 7H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.10 (s, 6H)	0.078

S01981		1-((3-브로모-6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	396 (M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.97(s, 1H), 7.07(s, 1H), 2.07(s, 6H)	0.078
S00109		1-((6-클로로-3-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	318.0 (M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.80-7.76(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.55-6.45(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 2.07(s, 6H)	0.12
S00170		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	/	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) $\delta$ : 7.70 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.08 (s, 6H)	0.12
S01007		1-((6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	375.9(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.70-7.67(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.48-6.45(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 2.06(s, 6H)	0.12
S01554		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-3-(3-에틸부틸)아졸린-2,5-디온	374(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) $\delta$ : 7.81-7.77(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 6.51-6.47(d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 2.50-2.44(m, 2H), 2.07(s, 3H), 1.50-1.42(m, 3H), 0.97-0.94 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H)	0.12

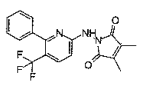
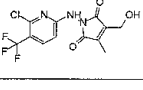
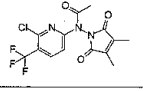
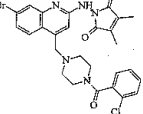
[0329]

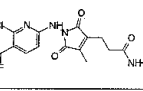
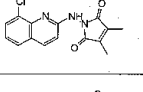
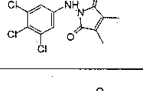
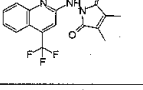
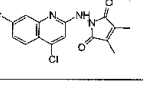


S01599		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온	348(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.80-7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.53-6.50(d, J=8.7Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.44(s, 3H), 2.20(s, 3H)	0.12
S01455		1-((7,8-디클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-퀴놀릴))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	404(M <sup>+1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.78-7.72(m, 1H), 7.47-7.44(d, J=9.4Hz, 1H), 7.35(br, 1H), 7.16(s, 1H), 2.12(s, 6H)	0.156
S01711		3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N,N-디메틸프로판아미드	431(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77(d, J=8.7Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.52(d, J=8.4Hz, 1H), 3.40-3.26(m, 4H), 2.84-2.67(m, 4H), 2.13(s, 3H), 1.18-1.08(m, 6H)	0.156
S01712		디에틸 2-((1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)메틸)프로판-1,3-디오에이트	476(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.79(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.50(d, J=8.2 Hz, 1H), 4.25-4.16(m, 4H), 3.86(t, J=7.9 Hz, 1H), 3.05(d, J=7.9 Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.27(t, J=7.1 Hz, 6H)	0.156

S01758		N-(3차-부틸)-3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로판아미드	431.3(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.79(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.53(d, J=8.6 Hz, 1H), 5.33(s, 1H), 2.79(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.43(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 1.32(s, 9H)	0.156
S01925		1-((7-브로모-4-((3-메톡시메틸)카르보닐)피페라지닐)메틸)(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	576.3(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.87-7.83(m, 2H), 7.41-7.37(dd, J=1.2Hz, 1.4Hz, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 6.96-6.93(m, 3H), 6.85(s, 1H), 3.90-3.60(br, 2H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.42(br, 2H), 2.54(br, 2H), 2.41(br, 2H), 2.09(s, 6H)	0.156
S00994		1-((6-브로모-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	362.0(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.76-7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77(br, 1H), 6.53-6.50(d, J=8.7Hz, 1H), 2.08(s, 6H)	0.2
S01005		1-((4,8-디클로로(2-퀴놀릴))아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	336.4(M <sup>+1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.95-7.91(dd, J=8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.73-7.69(dd, J=7.8Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33-7.29(d, J=8.1Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 2.11(s, 6H)	0.2

[0330]

S01266		3,4-디메틸-1-([6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)아졸린-2,5-디온	360.2(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.86-7.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.45-7.35(m, 5H), 6.48-6.44(d, J=9.0Hz, 1H), 2.02(s, 6H)	0.2
S01470		1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸아졸린-2,5-디온	336(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.93-7.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 6.28-6.25(d, J=8.5Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 2.90-2.70(br, 1H), 2.14(s, 3H)	0.2
S01473		N-(3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸린-4-일)-N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아세트아미드	360.0(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.28-8.25 (m, 1H), 7.99-7.97(d, J=6.6Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 2.11(s, 6H)	0.2
S01878		1-([7-브로모-4-((4-((2-클로로페닐)카르보닐)피페라지닐)메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	582 (M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.87-7.83 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.234

S01883		3-((1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸프로판아미드	389.1(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.80-7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.56-6.53 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.60-5.50 (br, 1H), 2.90-2.75 (m, 5H), 2.55-2.50(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H)	0.234
S00585		1-([8-클로로(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	302.1(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.92-7.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.66-7.63 (dd, J=8.4Hz, 1.2Hz, 1H), 7.56-7.53 (dd, J=6.3Hz, 1.2Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.87-6.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.3
S00832		3,4-디메틸-1-([3,4,5-트리클로로페닐]아미노)아졸린-2,5-디온	데이터 없음	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 6.75 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 2.06 (s, 6H)	0.3
S00873		3,4-디메틸-1-([4-(트리플루오로메틸)아미노]아졸린-2,5-디온	336.0(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.97-7.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.11 (s, 6H)	0.3
S01311		1-([7-브로모-4-클로로(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	380.2(M <sup>+</sup> ·1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.89-7.84 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.11 (s, 6H)	0.3

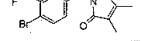

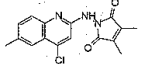

[0331]

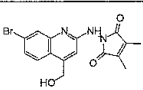
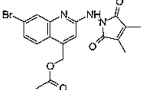
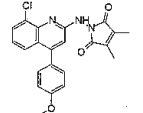
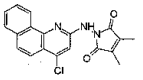
S01313		1-([6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-(3,4-디메틸메틸아졸린-2,5-디온	414.0 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.89-7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51-7.47 (dd, J=7.5Hz, 2.1Hz, 1H), 7.40-7.35 (br, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62-6.58 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.05 (s, 6H)	0.3
S01457		3,4-디메틸-1-([6-(2-메틸프로필)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)아졸린-2,5-디온	340.3 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.70-7.67 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.47-6.44 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.61 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)	0.3
S01737		1-([6-클로로-4-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-(3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	320 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.07 (s, 6H)	0.312
S01865		메틸 3-(1-([4-(4-((3차-부틸)옥시카르보닐)피페라지닐)메틸]-7-브로모(2-퀴놀릴)]아미노)-4-메틸-2,5-디옥사아졸린-3-일)프로판노에이트	616 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.86-7.79 (m, 2H), 7.40-7.37 (d, J=8.7Hz, J=2.1Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 4H), 2.83-2.81 (t, 2H), 2.74-2.72 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)	0.312

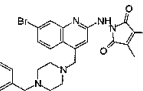
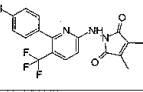
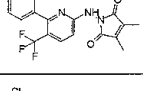
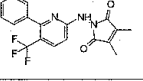
S01880		1-([4-(4-([4-(4-디메틸아미노)페닐]카르보닐)피페라지닐)메틸]-7-브로모(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	591 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.89-7.84 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.67-6.64 (d, J=7.2Hz, J=2.1Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.10 (s, 6H)	0.312
S01098		1-([3-클로로-4-이소퀴놀릴]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	302.2 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.78-7.74 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.45
S01553		1-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3-에틸-4-메틸아졸린-2,5-디온	332 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.79-7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.50-6.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 3H)	0.45
S01734		1-([4-클로로-6-페닐-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	396.3 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.52 (br, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 2.02 (s, 6H)	0.45

[0332]

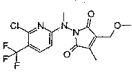
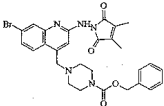
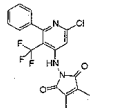
S01864		N-[1-((2-((3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리딘)아미노)-7-브로모(4-퀴놀릴)) 메틸) 피롤리딘-3-일](3자-부록식)카르복사이드	542.2 ( $M^{-1}$ )	( $CDCl_3$ , 300MHz) $\delta$ : 7.82-7.70 (m, 3H), 7.40-7.35 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.90-4.80 (br, 0.5H), 4.20-4.10 (br, 0.5H), 3.80 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)	0.468
S01877		1-([7-브로모-4-((1-((4-플루오로페닐)카르보닐)피페라지닐)메틸)-(2-퀴놀릴))]아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	566 ( $M^{+}+1$ )	( $CDCl_3$ , 300MHz) $\delta$ : 7.86-7.83 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.77-3.44 (m, 6H), 2.52-2.11 (m, 4H), 2.10 (s, 6H)	0.468
S01475		6-((3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리딘)아미노)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보네이트	309.2( $M^{-1}$ )	( $CDCl_3$ , 300MHz) $\delta$ : 7.83-7.81 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86-6.84 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 6H)	0.5
S00186		2-([6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]아미노)-4,5,6,7-테트라하드로이소인돌-1,3-디온		( $CDCl_3$ , 300MHz) $\delta$ : 7.80-7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.55-6.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 4H)	0.625

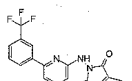
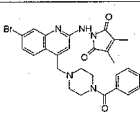
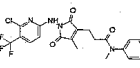
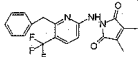
S00516		1-[(4-브로모-3-(트리플루오로메틸)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	360.9(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.54-7.50 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.07-7.05 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.76-6.72 (dd, <i>J</i> =8.7Hz, 2.7Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.08 (s, 6H)	0.625
S00738		1-[(4-클로로나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	데이터 없음	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.27-8.23 (dd, <i>J</i> =8.7Hz, 1.5Hz, 1H), 8.01-7.97 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.38-7.35 (d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57-6.53 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 2.09 (s, 6H)	0.625
S00935		1-[(4-클로로-6-메틸(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	315.9(M <sup>+1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.79 (s, 1H), 7.61-7.57 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.45-7.42 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (s, 6H)	0.625
S00942		1-[(4-브로모나프틸)아미노]-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	342.9(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.25-8.21 (d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.99-7.95 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.52-6.49 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 2.08 (s, 6H)	0.625

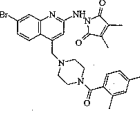
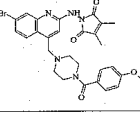
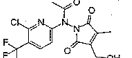
S01037		1-([7-(브로모-4-(라드록시메틸)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	376.1(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.85-7.84 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.40-7.36 (dd, J=8.7Hz, 1.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.625
S01047		{2-[(3,4-디메틸-2,5-다옥소아줄리닐)아미노]-7-브로모-4-퀴놀릴}에틸 아세테이트	418.0(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.86-7.85 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.45-7.41 (dd, J=9.0Hz, 2.1Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)	0.625
S01191		1-([8-클로로-4-(4-메톡시페닐)(2-퀴놀릴)]아미노)-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	408.2(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.67-7.60 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.84 (br, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.10 (s, 6H)	0.625
S01207		1-([4-클로로벤조[h]퀴놀린-2-일]아미노)-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	352.2(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.81-8.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.99-7.96 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.87-7.83 (d, 9.0Hz, 1H), 7.73-7.69 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (br, 1H), 2.02 (s, 6H)	0.625

S01268		1-([7-(브로모-4-([1-벤질피페라지닐]에틸)(2-퀴놀릴))아미노]-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	534.3(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.88-7.82 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.60-2.40 (m, 8H), 2.09 (s, 6H)	0.625
S01371		1-([6-(4-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	394.4(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.85-7.81 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 6.47-6.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.04 (s, 6H)	0.625
S01393		3,4-디메틸-1-([6-(4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-아줄렌-2,5-디온	374.3 (M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.87-7.84 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.36-7.33 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.21-7.18 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.54-6.51 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)	0.625
S01474		1-([6-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]아미노)-3,4-디메틸아줄렌-2,5-디온	394(M <sup>-1</sup> )	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.87-7.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.21 (br, 1H), 6.56-6.54 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.04 (s, 6H)	0.625

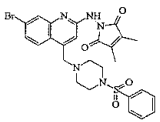
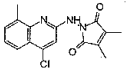
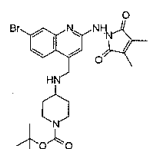
[0334]

S01600		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)아미노)-3-(메톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온	362(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77-7.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.47-6.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)	0.625
S01683		제닐메틸 4-((2-((3,4-디메틸-2,5-디옥소아졸리닐)아미노)-7-브로모-4-퀴놀릴)메틸)피페라진카복실레이트	578(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.84 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (br, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.09 (s, 6H)	0.625
S01688		1-((6-클로로-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)(4-피리딜)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	394.3(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.39-7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.03 (s, 6H)	0.625

S01691		3,4-디메틸-1-((6-(3-(트리플루오로메틸)페닐)(2-피리딜)아미노)-2,5-디온	362.3(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.13 (br, 1H), 8.00-7.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.52-7.47 (t, 1H), 7.33-7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.65-6.63 (t, 2H), 2.07 (s, 6H)	0.625
S01699		1-((7-브로모-4-((1-(피리딘-2-카복실)피페라진)메틸)(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	548(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.88-7.84 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.09 (s, 6H)	0.625
S01759		3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)-N-메틸-N-피롤리도아세트아미드	465.3(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)	0.625
S01762		3,4-디메틸-1-((6-메틸-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)아미노)아졸린-2,5-디온	374.3(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.67-7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.45-6.41 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.00 (s, 6H)	0.625

S01800		1-((4-((4-((2,4-디메틸피리딘)카르보닐)피페라진)메틸)-7-브로모(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	576 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.87-7.83 (m, 2H), 7.41-7.37 (d <sup>a</sup> d, J <sub>H</sub> =8.7Hz, J <sub>C</sub> =2.1Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 6H)	0.625
S01801		1-((7-브로모-4-((4-((1-메톡시메틸)피페라진)메틸)(2-퀴놀릴)아미노)-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온	578(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.90-7.82 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.92-6.88 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.10 (s, 6H)	0.625
S01820		N-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜)]-N-[4-(8-하이드록시메틸)-3-메틸-2,5-디옥소아졸리닐]아세트아미드	376 (M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 8.27-8.26 (m, 1H), 8.02-7.99 (t, 1H), 4.69-4.67 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)	0.625

[0335]

S01822		1-[(7-브로모-4-[(4-페닐 설폰닐)피페라지닐]메틸)(2- 퀴놀릴)아미노]-3,4- 디메틸아졸린-2,5-디온	584 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.80-7.71 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.34-7.31 (d <sup>2</sup> d, J <sub>1</sub> =8.7Hz, J <sub>2</sub> =2.1Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.07 (s, 6H)	0.625
S00871		1-[(4-클로로-8-메틸 (2-퀴놀릴)아미노)-3,4- 디메틸아졸린-2,5-디온	316.0(M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.91-7.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47-7.44 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.32-7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (br, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (s, 6H)	0.625
S01862		3차-부틸 4-[(2-[(3,4- 디메틸-2,5-디옥소아졸 리닐)아미노]-7-브로모-4- 퀴놀릴)메틸]아미노]피페 리딘카르복실레이트	556.2 (M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.81-7.80 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.60-7.55 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.40-7.35 (dd, J = 8.7Hz 2.1Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 2H)	0.937

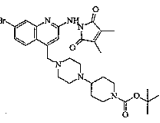
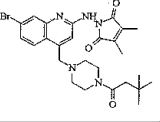
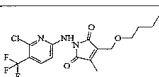
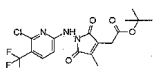
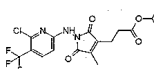
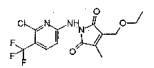
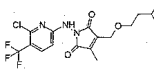
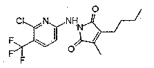
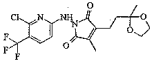
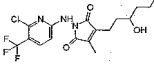
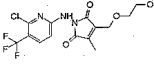
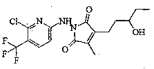
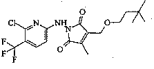
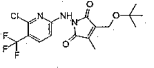
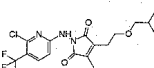
S01928		3차-부틸 4-[(2-[(3,4- 디메틸-2,5-디옥소아졸 리닐)아미노]-7-브로모-4- 퀴놀릴)메틸]아미노]피페 리딘카르복실레이트	627 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.88-7.83 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 8H), 2.36 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.35 (m, 2H)	0.9375
S01929		1-[(4-[(4-(3,3-디메틸 부타노일)피페라지닐]메틸)- 7-브로모(2-퀴놀릴)아미노 ]-3,4-디메틸아졸린 -2,5-디온	542 (M <sup>+</sup> +1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.89-7.84 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (s, 9H)	0.9375

표 3. 대표적인 화합물 및 IC<sub>50</sub> 값

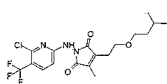
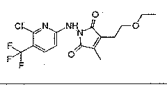
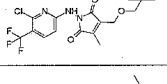
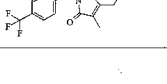
SCID	구조	IUPAC 명	질량 (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
S03518		3-(4-클로로-5-(트리플루오로 메틸)(2-피리딜)아미노 )-4-메틸아졸린-2,5-디온	390.2(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 0.90-0.95 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.20(s, 3H), 3.50-3.55(t, J=6.6Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.49-6.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.77-7.79 (d, J=8.4Hz, 1H)	0.02

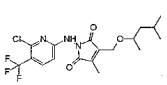
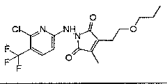
SCID	구조	IUPAC 명	질량 (m/e)	<sup>1</sup> H NMR	IC <sub>50</sub> (μM)
S02225		3-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노-4-메틸-2,5-디옥소-아졸린-3-일)아세테이트	418.0(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.79-7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.51-6.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)	0.03
S02264		3-(1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)프로파노에이트	433.9(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.78-7.75 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.50-6.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.21-1.18 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.90-0.86 (t, 3H)	0.04
S02366		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3-(4-에톡시메틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온	364.0(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 1.23-1.28 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.21 (t, J=1.2Hz, 3H), 3.56-3.63 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.41 (q, J=1.2Hz, 2H), 6.48-6.51 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.0(s, 1H), 7.75-7.78 (d, J=8.4Hz, 1H)	0.04
S03405		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-2,5-디옥소아졸린-3-일)에틸아졸린-2,5-디온	404.2(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 0.87-0.95 (m, 6H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.53-3.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.49-6.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.77-7.80 (d, J=8.4Hz, 1H)	<0.019

S03448		3-부틸-1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온	360.0(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.78-7.74 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.50-6.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.51-2.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)	0.156
S03456		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸-3-(2-(2-메틸(1,3-디옥솔란-2-일))에틸)아졸린-2,5-디온	418.2(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 1.35 (s, 3H), 1.98-2.03 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.56-2.61 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.88-4.00 (m, 4H), 6.47-6.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.76-7.79 (d, J=8.7Hz, 1H)	0.156
S03552		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-((3-하이드록시헥실)-3-메틸아졸린-2,5-디온	404.2(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77-7.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.21 (br, 1H), 6.51-6.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 2.65-2.60 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.47-1.25 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H)	0.06
S03742		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3-(2-(2-에톡시에톡시)에틸)-4-메틸아졸린-2,5-디온	392.0(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77-7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.52-6.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)	0.12

S03745		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-1-(3-하이드록시헥실)-3-메틸아졸린-2,5-디온	390.0(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.76-7.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.36 (br, 1H), 6.51-6.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.52-3.51 (m, 1H), 2.64-2.59 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 3H)	0.06
S03747		3-((3,3-디메틸부톡시)메틸)-1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온	418.1(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77-7.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.49-6.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.55-3.60 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.53-1.58 (t, J=6.9Hz, 2H), 0.92-0.96 (s, 9H)	<0.019
S03873		4-((3차-부톡시)메틸)-1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-3-메틸아졸린-2,5-디온	390.2(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.80-7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.51-6.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)	0.02
S03955		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)(2-피리딜))아미노)-1-메틸-3-(2-(2-메틸프로폭시)에틸)아졸린-2,5-디온	404.1(M <sup>+</sup> -1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 0.86-0.88 (d, J=8.4Hz, 6H), 1.79-1.83 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.72-2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.17-3.19 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.60-3.64 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.45-6.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.75-7.78 (d, J=8.4Hz, 1H)	0.06



S03956		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-3-(3-메틸부톡시)에틸]아졸린-2,5-디온	418.3(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 0.85-0.92 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.72-2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.41-3.46 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.60-3.64 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.45-6.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.73-7.76 (d, J=8.4Hz, 1H)	0.156
S03960		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-3-(2-에톡시에틸)아졸린-2,5-디온	376.2(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.76-7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.48-6.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.65-3.61 (t, 2H), 3.52-3.45 (q, 2H), 2.76-2.72 (t, 2H), 2.09(s, 3H), 1.19-1.14 (t, 3H)	0.04
S03962		3-((2,2-디메틸프로폭시)에틸)-1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-4-메틸아졸린-2,5-디온	404.2(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.80-7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53-6.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)	<0.019
S03963		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-3-((2-메틸프로폭시)에틸)아졸린-2,5-디온	390.2(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.78-7.75 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.51-6.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.30-3.28 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.94-0.91 (d, J=6.6Hz, 6H)	<0.019

S03964		4-((1,3-디메틸부톡시)에틸)-1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-3-메틸아졸린-2,5-디온	418.1(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.77-7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 6.50-6.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 6H)	0.04
S04034		1-((6-클로로-5-(트리플루오로메틸)오메틸)(2-피리딜)아미노)-3-((2-프로폭시)에틸)아졸린-2,5-디온	390.3(M-1)	(CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) δ: 7.73 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 6.47-6.44 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.64-3.60 (t, 2H), 3.39-3.30 (t, 2H), 2.76-2.72 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.61-1.49 (m, 2H), 0.91-0.86 (t, 3H)	0.04

## 실시예 7: 정상 세포 및 암세포에서의 S00109 단독, 및 추가 항암 치료와 조합한 S00109의 효과

S00109 단독, 및 널리 공지된 항암 치료와 조합한 S00109의 효과를 정상 인간 피부 섬유아세포 (NHDF) 및 인간 체대 내피 세포 (HUVEC)에 대해, 및 MIA-PaCa2 세포 (췌장암-유래 세포주), HCT116 세포 (결장암-유래 세포주), IM9 세포 (다발성 골수종-유래 세포주), ARH-77 세포 (다발성 골수종-유래 세포주), RPMI-8226 세포 (다발성 골수종-유래 세포주) 및 NCI-H929 세포 (다발성 골수종-유래 세포주)에 대해 결정하였다.

세포를 표 4 내지 표 11에 기술된 바와 같이 처리한 후에, 수확하고, 프로피듐 아이오다이드로 염색하여 DNA 함유물을 측정하고, 유세포분석으로 분석하여 처리후 각 집단에 존재하는 각 세포의 세포 주기 단계를 결정하였다. 이에 따라, "표현형" 또는 "우세한 표현형" 또는 "세포 주기 패턴"을 다양한 세포 주기 단계 (G1, S, G2, M, subG1 (사멸), 등)에서 세포의 백분율을 기준으로 결정하였다. 표 4 내지 표 11은 각 처리 조합에 상응하는, 우세한 세포 주기 패턴, 또는 세포 주기 패턴에서의 가장 관련된 변화를 나타낸 것이다. 예를 들어, 하나의 처리 조합에 대한 결과는 동일한 항암치료에 대해, 보다 낮은 S00109 농도에 노출하여 얻어진 우세한 표현형과 비교하여, 특정 S00109 농도에 노출시킨 후 G2기에서의 세포의 수의 증가로서 보고될 수 있다. 유사하게, S00109 처리의 부재하에, 항암 치료에 대한 결과는 상응하는 대조군 (항암치료를 하지 않음, S00109로 치료하지 않음, 동일한 배양 조건)과 비교하여, S기에서의 세포 수의 증가로서 보고될 수 있다.

정상 인간 세포 및 인간 암세포를 각 컬럼의 상단에 기술된 바와 같이, 0 (no S00109) 내지 100 μM의 다양한 농도의 S00109 (표 4 내지 표 11에서 S109로 요약하여 기술됨)에 노출시켰다.

정상 인간 세포 및 인간 암세포를 X-선 방사선, 및 항암제 ("항암 약물") 메토타렉세이트, CPT-11 (이리노테칸, Camptosar®), 5-FU (5-플루오로우라실), CDDP (시스플라틴), 아드리마이신, Gemzar® (겔시타빈), 탁솔, Velcade® (보르테오미브), 빈크리스틴, 텍사메타손, 및 멜파란을 포함하는 다양한 항암 치료에 노출시켰다. 상기 치료에는 항암제와 명시된 용량의 S00109의 동시 치료, 뿐만 아니라 먼저 세포를 항암 치료로 처리한 후에 명시된 용량의 S00109로 처리하는 교차 치료 조합(staggered treatment combination)을 포함한다. 표 4 내지 표 11의 각 열에 대한 설명에 기술된 처리 수단(key)은 하기에 기술되어 있다.

대조군 실험은, 표 4 내지 표 11에서 "단독"으로서 명시된, 명시된 용량의 S109로 처리하고, 추가 치료를 수행하지 않은 실험을 포함하며, 여기서 "명시된 용량의 S109"는 각 컬럼 상단에 기재된 바와 같이, 0 (no S00109) 내지 100 μM 이하의 다양한 농도의 S00109를 포함하는 것이다. 대조군 실험은 24시간 및 48시간의 효과, 및 3시간의 배양 매질 중에서의 변화와 같은 추가적인 단계 또는 후속 단계에서 S00109 첨가 효과를 시험하기 위해 디자인된 실험을 포함한 것이다.

표 4 내지 표 11에서의 처리 수단	
단독 24 시간	세포를 임의의 추가적인 항암치료없이 명시된 용량의 S109가 제공된 배양 매질 중에서 24 시간 동안 배양함, 여기서 “명시된 용량의 S109”는 “S109 부재” 대조군 처리를 포함함.
X-선 10Gy 24 시간 simul.stim.	세포에 실험 개시시에 10 Gy의 전체 선량의 X-선을 조사하였고(약 5분 내지 10분 요구됨), 이를 명시된 용량의 S109의 존재하에 24 시간 동안 배양함.
X-선 10Gy pre irrad.	세포에 10 Gy의 전체 선량의 X-선을 조사하였고(5-10분), 단지 배양 매질 중에 24 시간 동안 배양한 후에, 조사 후 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 배양 매질에 첨가하고, 세포를 추가 24 시간 동안 배양함.
MTX 0.4 24 시간	세포를 0.4µg/ml 메토티렉세이트 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양함.

[0347]

표 4 내지 표 11에서의 처리 수단	
MTX 2 24 시간	세포를 2µg/ml 메토티렉세이트 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양함.
MTX 10 24 시간	세포를 10µg/ml 메토티렉세이트 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양함.
단독 3 시간 24 시간 배양	세포를 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 24 시간 동안 배양함.
CPT-11 50	세포를 50µg/ml CPT-11 (이리노테칸, Camptosar®) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 CPT-11 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 24 시간 동안 배양함.
5-FU 20	세포를 20µg/ml 5-FU (5-플루오로우라실) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 5-FU 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 24 시간 동안 배양함.
단독 3 시간 48 시간 배양	세포를 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
CDDP 3	세포를 3µg/ml CDDP (시스플라틴) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 CDDP 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
CDDP 10	세포를 10µg/ml CDDP (시스플라틴) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 CDDP 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
ADR 1	세포를 1µg/ml 아드리마이신 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 아드리마이신 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
Gemzar 0.016	세포를 0.016µg/ml Gemzar® (겔시타빈) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.

[0348]

표 4 내지 표 11에서의 처리 수단

Gemzar 0.08	세포를 0.08 $\mu$ g/ml Gemzar® (젠티타빈) 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
Gemzar 0.4	세포를 0.04 $\mu$ g/ml Gemzar® 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
Gemzar 2	세포를 0.2 $\mu$ g/ml Gemzar® 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
Gemzar 10	세포를 10 $\mu$ g/ml Gemzar® 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
Gemzar 50	세포를 50 $\mu$ g/ml Gemzar® 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 Gemzar® 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
탁솔 0.0032	세포를 0.0032 $\mu$ g/ml 탁솔 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 탁솔 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
탁솔 0.016	세포를 0.016 $\mu$ g/ml 탁솔 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 탁솔 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
탁솔 0.08	세포를 0.08 $\mu$ g/ml 탁솔 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 탁솔 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.
탁솔 0.4	세포를 0.4 $\mu$ g/ml 탁솔 및 명시된 용량의 S109 를 함유한 매질 중에서 3 시간 동안 배양한 후에, 3 시간째에, 상기 배양 매질을 탁솔 또는 S109 가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48 시간 동안 배양함.

[0349]

표 4 내지 표 11에서의 처리 수단	
탁술 2	세포를 2 $\mu$ g/ml 탁술 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3시간 동안 배양한 후에, 3시간째에, 상기 배양 매질을 탁술 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48시간 동안 배양함.
탁술 10	세포를 10 $\mu$ g/ml 탁술 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 3시간 동안 배양한 후에, 3시간째에, 상기 배양 매질을 탁술 또는 S109가 제공되지 않은 새로운 매질로 교체하고, 세포를 상기 새로운 매질 중에서 추가 48시간 동안 배양함.
24 시간	세포를 추가 항암 치료없이 24시간 동안 배양함 (상기 “단독, 24시간”과 동일)
벨케이드 3	세포를 3 $\mu$ g/ml 벨케이드® (보르테조미브) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
벨케이드 6	세포를 6 $\mu$ g/ml 벨케이드® (보르테조미브) 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
빈크리스틴 2	세포를 2 $\mu$ g/ml 빈크리스틴 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
빈크리스틴 20	세포를 20 $\mu$ g/ml 빈크리스틴 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
텍사메타손 2	세포를 2 $\mu$ g/ml 텍사메타손 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
텍사메타손 20	세포를 20 $\mu$ g/ml 텍사메타손 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
텍사메타손 200	세포를 200 $\mu$ g/ml 텍사메타손 및 명시된 용량의 S109를 함유한 매질 중에서 24시간 동안 배양함.
Sim24 시간 ADR0.1	세포를 0.1 $\mu$ g/ml 아드리마이신 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 24시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
Sim24 시간 ADR0.5	세포를 0.5 $\mu$ g/ml 아드리마이신 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 24시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
Sim24 시간 Melph 1	세포를 1 $\mu$ g/ml 멜파란 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 24시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
Sim24 시간 Melph 4	세포를 4 $\mu$ g/ml 멜파란 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 24시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
48 시간	세포를 명시된 용량의 S109의 존재하에 임의의 추가적인 항암 치료 없이 48시간 동안 배양함.
Sim48 시간 ADR0.1	세포를 0.1 $\mu$ g/ml 아드리마이신 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 48시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
Sim48 시간 ADR0.5	세포를 0.5 $\mu$ g/ml 아드리마이신 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 48시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
Sim48 시간 Melph 1	세포를 1 $\mu$ g/ml 멜파란 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 48시간 동안 배양함 (즉, 동시에)

[0350]

표 4 내지 표 11에서의 처리 수단	
Sim48 시간 Melf 4	세포를 4 $\mu$ g/ml 멜파란 및 명시된 용량의 S109의 존재하에 48 시간 동안 배양함 (즉, 동시에)
24 시간에 첨가	세포를 단독 매질 중에 24 시간 동안 배양시킨 후에, 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 상기 배양 매질에 첨가하고, 세포를 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre ADR0.1 첨가 24 시간	세포를 0.1 $\mu$ g/ml 아드리마이신을 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양한 후에, 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 아드리마이신-함유 매질에 첨가하고, 세포를 아드리마이신 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre ADR0.5 첨가 24 시간	세포를 0.5 $\mu$ g/ml 아드리마이신을 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양한 후에, 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 아드리마이신-함유 매질에 첨가하고, 세포를 아드리마이신 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre Mel 1 첨가 24 시간	세포를 1 $\mu$ g/ml 멜파란을 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양한 후에, 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 멜파란-함유 매질에 첨가하고, 세포를 멜파란 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre Mel 4 첨가 24 시간	세포를 4 $\mu$ g/ml 멜파란을 함유한 매질 중에 24 시간 동안 배양한 후에, 24 시간째에, 명시된 용량의 S109를 멜파란-함유 매질에 첨가하고, 세포를 멜파란 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.
48 시간에 첨가	세포를 단독 매질 중에 48 시간 동안 배양시킨 후에, 48 시간째에, 명시된 용량의 S109를 상기 배양 매질에 첨가하고, 세포를 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	세포를 0.1 $\mu$ g/ml 아드리마이신을 함유한 매질 중에 48 시간 동안 배양한 후에, 48 시간째에, 명시된 용량의 S109를 아드리마이신-함유 매질에 첨가하고, 세포를 아드리마이신 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함
Pre ADR0.5 첨가 48 시간	세포를 0.5 $\mu$ g/ml 아드리마이신을 함유한 매질 중에 48 시간 동안 배양한 후에, 48 시간째에, 명시된 용량의 S109를 아드리마이신-함유 매질에 첨가하고, 세포를 아드리마이신 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함
Pre Mel 1 첨가 48 시간	세포를 1 $\mu$ g/ml 멜파란을 함유한 매질 중에 48 시간 동안 배양한 후에, 48 시간째에, 명시된 용량의 S109를 멜파란-함유 매질에 첨가하고, 세포를 멜파란 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.
Pre Mel 4 첨가 48 시간	세포를 4 $\mu$ g/ml 멜파란을 함유한 매질 중에 48 시간 동안 배양한 후에, 48 시간째에, 명시된 용량의 S109를 멜파란-함유 매질에 첨가하고, 세포를 멜파란 및 S109의 존재하에 추가 24 시간 동안 배양함.

[0351]

[0352] 표 4 내지 표 11에서, 결과는 하기와 같이 보고되었다.

표 4 내지 표 11에서의 결과의 수단	
수평 화살표 →	이러한 처리 후 나타난 세포 주기 패턴 (표현형)은 상응하는 조건하에서 대조군 (처리되지 않은) 세포에 대해 나타난 패턴과 동일하거나, 이러한 S00109 용량에 대한 패턴은 보다 낮은 다음 용량의 S00109에서 나타난 패턴과 동일함.
약간 G2↑	G2 기에서의 세포의 백분율(G2 세포 집단)은 약 5 내지 10% 정도로 약간 증가됨.
조금 사멸 ↑	subG1 세포 집단 (여기서, subG1은 사멸 세포의 표현형임)에서의 세포의 백분율은 약간 증가되고, 즉 subG1 집단에서 5 내지 10% 증가됨.
G2↑	G2 세포 집단에서의 세포의 백분율이 증가됨(10%-20%)
Dull G1	유세포분석에 의해 분류한 세포의 결과가 플롯팅될 때, G1 세포 집단을 나타내는 피크의 형태는 다른 세포 집단에서 나타나는 “날카로운” 피크와 비교하여, “무딘(dull)” (보다 둥그랗고, 보다 확산되게 분포됨, 대개 긴 꼬리를 가짐) 형태를 갖는다.
S 지연	S 기에서의 세포의 백분율(S 기 집단)이 증가함.
G2↑사멸↑	G2 세포 집단은 약 10% 내지 20% 증가되고, 또한 subG1 집단(즉, 사멸 세포)이 증가됨.
동결 (freezing) 또는 동결?	이러한 처리 조합에 대해 관찰된 세포 주기 패턴은, 이러한 세포가 특정 처리 조합으로 수행됨에도 불구하고 처리되지 않은 대조군 (항암치료되지 않고 S00109로 처리되지 않음, 동일한 배양 조건)과 동일하였다.
Dull G1 G2↓	G1 세포 집단을 나타내는 피크의 형태는 “무더”(상기 참조)이며, G2 기에서의 세포의 백분율(“G2 세포 집단”)이 감소됨.
G2↓	G2 세포 집단이 감소됨.
G2	G2 세포 집단이 약간 증가됨.
S/G2	S/G2 기에서의 세포의 백분율 (“S/G2 세포 집단”)은 약간 증가됨.
S/G2↑	S/G2 기에서의 세포의 백분율 (“S/G2 세포 집단”)은 상당히 증가됨.
사멸	subG1 세포 집단 (사멸 세포)가 증가됨.
NON 또는 주기	이러한 세포 집단에 대한 세포 주기 패턴은, 이러한 세포 집단이 명시된 바와 같이 처리됨에도 불구하고, 상응하는 처리되지 않은 대조군 세포의 패턴과 동일함.

[0353]

표 4 내지 표 11에서의 결과의 수단	
Dull	유세포분석에 의해 분류한 세포의 결과가 플롯팅될 때, 상이한 세포 주기에서의 세포에 대응하는 모든 피크의 형태는 “무딘(dull)” (둥그랗고, 확산되게 분포됨, 날카롭지 않음) 형태를 갖는다.

[0354]

[0355]

결과

[0356]

결과는, S00109가 암세포에 대해 보다 엄격한 세포독성 효과를 가지면서 정상 세포에 대해 거의 또는 전혀 세포 독성 효과를 나타나지 않는 것으로 나타났다. 달리 표현하면, 이러한 결과는 대부분의 정상 세포 보다 대부분의 암세포가 S00109에 대해 보다 민감함을 나타낸다. 이러한 결과는 실시예 4의 ARH-77 이중이식 종양 이식 실험의 결과와 일치하며, 여기서 S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747로의 이중이식 종양-보유 마우스의 치료는 종양-보유 마우스의 생존율이 급격한 증가를 초래하며, 이는 S00109, S01860, S03518, S03405 또는 S03747이 마우스 숙주의 정상 세포 또는 기관에서 세포독성 효과를 나타내지 않으면서 이중이식 종양의 ARH-77 (다발성 골수종) 세포를 특이적으로 사멸시키거나 억제하는 것으로 나타난다.

[0357]

A. 정상 인간 피부 섬유아세포 (NHDF)

[0358]

정상 인간 피부 섬유아세포 (NHDF)를 표 4의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 컬럼 3 내지 9에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 우세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0359]

표 4. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 피부 섬유아세포 세포 (NHDF)의 표현형

NHDF 치료	No S109	0.0064 μM S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100μM S109
단독 24 시간		→	→	→	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑	조금 사멸

[0360]

NHDF 치료	No S109	0.0064 μM S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100μM S109
X-선 10Gy 24 시간 simul.stim.	G2↑	→	→	→	→	→	→	→
X-선 10Gy pre irradi.	G2↑	→	→	→	→	→	→	→
MTX 0.4 24 시간	dull G1	→	→	→	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑
MTX 2 24 시간	dull G1	→	→	→	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑
MTX 10 24 시간	dull G1	→	→	→	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑
단독 3 시간 24 시간 배양		→	→	→	→	→	→	조금 사멸
CPT-11 50	S 지연	→	→	→	→	→	→	→
5-FU 20	약간 G2↑	→	→	→	→	→	→	→
단독 3 시간 48 시간 배양		→	→	→	→	G2↑사 멸↑	G2↑사멸 ↑	G2↑사멸 ↑
CDDP 3	약간 G2↑	→	→	→	G2↑	G2↑	G2↑사멸 ↑	G2↑사멸 ↑
CDDP 10	G2↑	→	→	→	G2↓	동결	동결	동결
ADR 1	G2↑	→	→	→	→	→	→	→
Gemzar 0.016	Dull G1 G2↓	→	→	→	→	동결	동결	G2↑
Gemzar 0.08	G2↓	→	→	→	→	→	→	G2↑
Gemzar 0.4	S/G2	→	→	→	→	→	→	G2
Gemzar 2	S/G2 ↑	→	→	→	→	→	→	→
Gemzar 10	S/G2 ↑	→	→	→	→	→	→	→
Gemzar 50	S/G2 ↑	→	→	→	→	→	→	→
탁솔 0.0032	사멸	→	→	→	→	→	M↑	M↑
탁솔 0.016	사멸	→	→	→	→	→	M↑	M↑
탁솔 0.08	사멸	→	→	→	→	→	M↑	M↑
탁솔 0.4	사멸	→	→	→	→	동결	동결	
탁솔 2	사멸	→	→	→	→	동결	동결	

[0361]



NHDF 치료	No S109	0.0064 μM S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100μM S109
탁솔 10	사멸	→	→	→	→	동결	동결	

B. 정상 인간 제대 내피 세포 (HUVEC)

정상 인간 제대 내피 세포 (HUVEC)를 표 5의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 컬럼 3 내지 9에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

표 5. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 정상 인간 제대 내피 세포 (HUVEC)의 표현형

HUVEC 치료	No S109	0.0064 μM S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100μM S109
단독 24시간		→	→	→	약간 G2↑	약간 G2↑	약간 G2↑	조금 사멸
X-선 10Gy 24 시간 simul.stim.	G2↑	→	→	→	→	→	→	→
X-선 10Gy pre irradi.	G2↑	→	→	→	→	→	→	→
MTX 0.4 24 시간	S/G2 ↑	→	→	주기?	주기?	주기?	주기?	조금 사멸
MTX 2 24 시간	S/G2 ↑	→	→	→	주기?	주기?	주기?	조금 사멸
MTX 10 24 시간	S/G2 ↑	→	→	→	→	→	→	→
단독 3 시간 24 시간 배양		→	→	→	→	→	→	→
CPT-11 50	S 자연	→	→	→	→	→	→	→
5-FU 20	약간 G2↑	→	→	→	→	→	→	→
단독 3 시간		→	→	→	→	→	→	→

HUVEC 치료	No S109	0.0064 μM S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100μM S109
48 시간 배양								
CDDP 3	약간 G2↑	→	→	→	→	G2↑	G2↑	G2↑
CDDP 10	G2↑	→	→	→	→	→	동결?	동결?
ADR 1	사멸 G2↑	→	→	→	→	→	→	사멸
Gemzar 0.016	사멸	→	→	→	→	동결?	동결?	동결?
Gemzar 0.08	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
Gemzar 0.4	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
Gemzar 2	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
Gemzar 10	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
Gemzar 50	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
탁솔 0.0032	사멸	→	→	→	→	→	→	→
탁솔 0.016	사멸	→	→	→	→	→	→	→
탁솔 0.08	사멸	→	→	→	→	→	→	동결?
탁솔 0.4	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
탁솔 2	사멸	→	→	→	→	→	동결?	동결?
탁솔 10	M 정지	→	→	→	→	→	동결?	동결?



[0368]

C. 인간 췌장암-유래 세포주 MIAPaCa2

[0369]

인간 췌장암-유래 세포주 MIAPaCa2의 세포를 표 6의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 컬럼 3 내지 7에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0370]

표 6. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 췌장암-유래 세포주 (MIAPaCa2)의 표현형

MIAPaCa2 치료	No S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109
단독 24 시간	NON	NON	NON	SG2↓	SG2↓	SG2↓
X-선 2Gy 24 시간 simul.stim.	NON	NON	NON	SG2↓	SG2↓	SG2↓

[0371]

MIAPaCa2 치료	No S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109
X-선 10Gy 24 시간 simul.stim.	G2↑	→	→	→	G1↑ G2↓	G1↑ G2↓
X-선 2Gy pre irrad.	G2↑	→	SG2↓	SG2↓	SG2↓	SG2↓
X-선 10Gy pre irrad.	G2↑	→	G1↑	G1↑ G2↓	G1↑ G2↓	G1↑ G2↓
MTX 0.12 24 시간	SG2↓	→	→	→	→	→
MTX 0.6 24 시간	SG2↓	→	→	→	→	→
MTX 3 24 시간	SG2↓	→	→	→	→	→
단독 3 시간 24 시간 배양	NON	NON	NON	NON	NON	SG2↓
CPT-11 50	G2↑	→	→	→	→	G1↑ G2↓
5-FU 20	SG2↓	→	→	→	→	→
단독 3 시간 48 시간 배양	NON	NON	NON	NON	NON	NON
CDDP 3	약간 G2↑	→	→	→	→	→
CDDP 10	G2↑	→	→	→	→	G2↓
ADR 1	SG2↑	→	→	→	→	G2↓사멸↑
Gemzar 2	SG2↓	→	→	→	→	SG2↓
Gemzar 10	G1↓	→	→	→	→	SG2↓
Gemzar 50	Dull	→	Dead	→	→	SG2↓
탁솔 0.4	사멸	→	→	→	G2↑	G2↑
탁솔 2	사멸	→	→	→	→	G2↑
탁솔 10	사멸	→	→	G2↑	G2↑	G2↑

[0372]

[0373]

D. 인간 결장암-유래 세포주 HCT116

[0374]

인간 결장암-유래 세포주 HCT116의 세포를 표 7의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 컬럼 3 내지 8에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0375]

표 7. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 결장암-유래 세포주 (HCT116)의 표현형

HCT116 치료	No S109	0.032 μM S109	0.16 μM S109	0.8 μM S109	4 μM S109	20 μM S109	100 μM S109
단독 24 시간	NON	NON	NON	S↓	G2↑	G2↑사멸↑	ND
X-선 2Gy 24 시간 simul.stim.	NON	NON	NON	S↓	G2↑↑	G2↑사멸↑	
X-선 10Gy 24 시간 simul.stim.	G2↑	→	→	→	→	→	
X-선 2Gy pre irrad.	NON	NON	NON	사멸↑	G2↑사멸↑	G2↑사멸↑	
X-선 10Gy pre irrad.	G2↑	→	→	→	사멸	사멸	
MTX 0.12 24 시간	G2↓	→	→	→	→	→	
MTX 0.6 24 시간	G2↓	→	→	→	→	→	
MTX 3 24 시간	G2↓	→	→	→	→	→	
단독 3 시간 24 시간 배양	NON	NON	NON	G2↑	G2↑	S↓	
CPT-11 50	G2↑	→	→	→	G1	G1↑	
5-FU 20	NON	NON	NON	NON	NON	NON	
단독 3 시간 48 시간 배양	NON	NON	NON	NON	NON	NON	
CDDP 3	약간 G2↑	→	→	→	→	→	
CDDP 10	G2↑	→	→	→	→	사멸	
ADR 1	G2↑			사멸↑	G2↓사멸↑	G2↓사멸↑	
Gemzar 2	사멸 G2↓	→	→	→	→	사멸	
Gemzar 10	사멸 G2↓	→	→	→	사멸	사멸	
Gemzar 50	사멸 G2↓	→	→	→	사멸	사멸	
탁솔 0.4	사멸			사멸↑	M↓사멸↑	M↓사멸↑	
탁솔 2	사멸			M↓사멸↑	M↓사멸↑	M↓사멸↑	
탁솔 10	사멸				M↓사멸↑	M↓사멸↑	

[0376]

[0377]

E. 인간 다발성 골수종-유래 세포주 IM9

[0378]

인간 다발성 골수종-유래 세포주 IM9의 세포를 표 8의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 표 8A의 컬럼 3 내지 7, 및 표 8B의 컬럼 2 내지 7에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (표 8A, 컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0379]

표 8. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 다발성 골수종-유래 세포주 (IM9)의 표현형

[0380]

표 8A. 0 농도의 S00109, 및 0.02 내지 0.3125  $\mu$ M S00109에 대한 결과

IM9 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irradi.	G2↑사멸	→	→	→	→	→
24 시간			S/G2↓	S/G2↓	S/G2↓	S/G2↓사멸↑
벨케이드 3	→	→	→	→	→	G1↑S↓
벨케이드 6	→	S/G2↓	S/G2↓	S/G2↓	S/G2↓	S/G2↓
빈크리스틴 2	→	→	G1↑	G1↑S↓	G1↑S↓	G1↑S↓
빈크리스틴 20	사멸 S↓	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑
텍사메타손 2	→	→	→	→	→	S/G2↓사멸↑
텍사메타손 20	→	→	→	G1↑	G1↑S↓	S↓사멸↑
텍사메타손 200	→	→	→	→	G1↑S↓	S↓사멸↑
Sim24 시간 ADR0.1	G2↑		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim24 시간 ADR0.5	G2↑사멸		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim24 시간 Melp 1	S/G2↑		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim24 시간 Melp 4	S/G2↑		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
48 시간			→	→	사멸↑	사멸↑
Sim48 시간 ADR0.1	G2↑사멸		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑

[0381]

IM9 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
Sim48 시간 ADR0.5	G2↑사멸		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓
Sim48 시간 Melp 1	→		G2↑	G2↑사멸↑	G2↑사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim48 시간 Melp 4	G2↑사멸		S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
24 시간에 첨가			→	→	G1↑	G1↑
Pre ADR0.1 첨가 24 시간	G2↑사멸		→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 24 시간	사멸		→	G2↓	G2↓	→
Pre Mel 1 첨가 24 시간	→		→	G2↑	G2↑	G2↑
Pre Mel 4 첨가 24 시간	G2↑사멸		→	→	→	S/G2↓사멸↑
Pre S109 첨가 24 시간 ADR0.1	G2↑사멸		→	→	→	→
Pre S109 첨가 24 시간 ADR0.5	사멸		→	→	→	→
Pre S109 첨가 24 시간 Mel 1	→		→	→	→	→
Pre S109 첨가 24 시간 Mel 4	→		→	→	→	→

[0382]

[0383]

표 8B. 0.625 내지 20  $\mu$ M S00109에 대한 결과

IM9 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irrad.	→	→	→	→	→	→
24 시간	S/G2↓사멸 ↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑
벨케이드 3	G1↑S↓사멸 ↑	G1↑S↓사 멸↑	G1↑S↓사 멸↑	G1↑S↓사 멸↑	G1↑S↓사 멸↑	G1↑S↓사 멸↑
벨케이드 6	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑
빈크리스틴 2	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑
빈크리스틴	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑

[0384]

IM9 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
20						
텍사메타손 2	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
텍사메타손 20	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑
텍사메타손 200	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑	S↓사멸↑
Sim24 시간 ADR0.1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 ADR0.5	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 Melph 1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 Melph 4	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
48 시간	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑
Sim48 시간 ADR0.1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.5	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 Melph 1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 Melph 4	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑
첨가 24 시간	G1↑	non	non	non	G1↓G2↑사 멸↑	G1↓G2↑사 멸↑
Pre ADR0.1 첨가 24 시간	→	→	→	→	→	G2↓
Pre ADR0.5 첨가 24 시간	→	→	→	사멸↑	사멸↑	사멸↑
Pre Mel 1 첨가 24 시간	G2↑사멸↑	→	→	→	→	→
Pre Mel 4 첨가 24 시간	→	→	→	→	→	→
Pre S109 첨가 24 시간 ADR0.1	→	→	→	→	→	→
Pre S109 첨가 24 시간 ADR0.5	→	→	→	→	→	→
Pre S109 첨가	→	→	→	→	→	→

[0385]

IM9 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
24 시간 Mel 1						
Pre S109 첨가 24 시간 Mel 4	→	→	→	→	→	사멸

[0386]

[0387]

F. 인간 다발성 골수종-유래 세포주 ARH-77

[0388]

인간 다발성 골수종-유래 세포주 ARH-77의 세포를 표 9의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 표 9A의 컬럼 3 내지 7, 및 표 9B의 컬럼 2 내지 7에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (표 9A, 컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0389]

표 9. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 다발성 골수종-유래 세포주 (ARH-77)의 표현형

[0390]

표 9A. 0 농도의 S00109, 및 0.02 내지 0.3125  $\mu$ M S00109에 대한 결과

ARH-77 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irradi.	G2↑사멸	→	→	→	→	→
24 시간			G1↑G2↓	G1↑G2↓	G1↑G2↓	사멸↑G2↓
벨케이드 3	→	→	→	G1↑G2↓	G1↑G2↓	S/G2↓사멸↑
벨케이드 6	사멸	→	→	→	→	사멸↑G2↓
빈크리스틴 2	사멸	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑
빈크리스틴 20	사멸 M↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	사멸↑
덱사메타손 2	사멸	→	→	→	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓
덱사메타손 20	사멸	→	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓
덱사메타손 200	사멸	→	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓
Sim24 시간 ADR0.1	G2↑		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim24 시간 ADR0.5	G2↑사멸		G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑

[0391]

Sim24 시간 Melp 1	S/G2↑	→	G1↑S/G2↓	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 Melp 4	S/G2↑	→	G1↑S/G2↓	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
48 시간	G2↑	→	→	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.1		→	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.5	G2↑사멸	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓
Sim48 시간 Melp 1	G2↑사멸	→	→	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 Melp 4		S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
24 시간에 첨가	→	→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 24 시간	G2↑사멸	→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 24 시간	G2↑사멸	→	→	G2↓	→
Pre Mel 1 첨가 24 시간	→	→	G2↑	G2↑	G2↑사멸↑
Pre Mel 4 첨가 24 시간	G2↑사멸	G2↓사멸↑	→	→	→
48 시간에 첨가	→	→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	G2↑사멸	→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 48 시간	G2↑사멸	→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 48 시간	→	→	→	→	→
Pre Mel 4 첨가 48 시간	G2↑사멸	→	→	→	→

[0392]

[0393]

표 9B. 0.625 내지 20 μM S00109에 대한 결과

ARH-77 치료	0.625 μM S109	1.25 μM S109	2.5 μM S109	5 μM S109	10 μM S109	20 μM S109
X-선 10Gy pre irradi.	→	→	→	→	사멸	사멸
24 시간	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓

[0394]

ARH-77 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
벨케이드 3	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
벨케이드 6	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
빈크리스틴 2	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑
빈크리스틴 20	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑	사멸↑
엑사메타손 2	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
엑사메타손 20	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
엑사메타손 200	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
Sim24 시간 ADR0.1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 ADR0.5	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 Melf 1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim24 시간 Melf 4	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
48 시간	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.5	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 Melf 1	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 Melf 4	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사멸 ↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
24 시간에 첨가	→	→	G2↑사멸↑	G2↑사멸↑	G2↑사멸 ↑	G2↑사멸↑
Pre ADR0.1 첨가 24 시간	→	G1↓사멸 ↑	→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 24 시간	→	→	→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 24 시간	→	→	→	→	→	→
Pre Mel 4	→	→	→	→	→	→

ARH-77 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
첨가 24 시간						
48 시간에 첨가	→	→	→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 48 시간	→	→	→	→	사멸↑	사멸↑
Pre Mel 4 첨가 48 시간	→	→	사멸↑	→	→	→

G. 인간 다발성 골수종-유래 세포주 RPMI-8226

인간 다발성 골수종-유래 세포주 RPMI-8226의 세포를 표 10의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 표 10A의 컬럼 3 내지 7, 및 표 10B의 컬럼 2 내지 7에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (표 10A, 컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 우세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0399]

표 10. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 다발성 골수종-유래 세포주 (RPMI-8226)의 표현형

[0400]

표 10A. 0 농도의 S00109, 및 0.02 내지 0.3125  $\mu$ M S00109에 대한 결과

RPMI-8226 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irrad.	G2↑사멸	→	→	→	→	→
24 시간			→	G2↓	G1↑G2↓	G1↑G2↓
Sim24 시간 ADR0.1	→		→	→	G2↓	G2↓
Sim24 시간 Melf 1	S 정지		→	→	→	G1↑S/G2↓
Sim24 시간 Melf 4	S 정지		→	→	→	G1↑
48 시간			→	G1↑S/G2 ↓	사멸 G1↑ S/G2↓	S/G2↓사멸 ↑
벨케이드 3	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸

[0401]

RPMI-8226 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
벨케이드 6	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
빈크리스틴 2	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
빈크리스틴 20	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
텍사메타손 2			사멸↑	사멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
텍사메타손 20	S/G2↓사 멸↑		G1↑	G1↑	G1↑	G1↑
텍사메타손 200	사멸		S/G2↓사멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사 멸↑	S/G2↓사멸 ↑
Sim48 시간 ADR0.1	G2↑		→	→	→	G1↑S/G2↓
Sim48 시간 Melf 1	→		→	→	→	→
Sim48 시간 Melf 4	G2↑		→	→	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓
48 시간에 첨가			→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	G2↑		→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 48 시간	→		→	→	→	→
Pre Mel 4 첨가 48 시간	G2↑		→	→	→	→

[0402]



[0403]

표 10B. 0.625 내지 20  $\mu$ M S00109에 대한 결과

RPMI-8226 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irradi.	→	→	→	→	→	→
24 시간	G1↑G2↓	G1↑G2↓	G1↑G2↓	G1↑G2↓	사멸↑G2↓ ↓	사멸↑G2↓
Sim24 시간 ADR0.1	G2↓	G2↓	G2↓	G2↓	사멸↑G2↓ ↓	사멸↑G2↓
Sim24 시간 Melph 1	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓
Sim24 시간 Melph 4	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑	G1↑

[0404]

RPMI-8226 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
48 시간	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
벨케이트 3	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
벨케이트 6	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
빈크리스틴 2	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
빈크리스틴 20	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
엑사메타손 2	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
엑사메타손 20	G1↑	G1↑	G1↑사멸↑	G1↑사멸↑ ↑	G1↑사멸↑ ↑	G1↑사멸↑
엑사메타손 200	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑	S/G2↓사멸↑
Sim48 시간 ADR0.1	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓
Sim48 시간 Melph 1	→	→	사멸	사멸	사멸	사멸
Sim48 시간 Melph 4	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2↓ ↓	사멸↑G2↓ ↓	사멸↑G2↓
48 시간에 첨가	→	→	→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→
Pre Mel 4 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→

[0405]

[0406]

H. 인간 골수종-유래 세포주 NCI-H929

[0407]

인간 골수종-유래 세포주 NCI-H929의 세포를 표 11의 각 열의 첫번째 셀에 기술된 바와 같이 처리하고, 표 11A의 컬럼 3 내지 7, 및 표 11B의 컬럼 2 내지 7에 기술된 농도의 S00109 또는 0 농도의 S00109 (no S00109) (표 11A, 컬럼 2)에 노출시켰다. 각 처리 조합에 대한 상세한 표현형은 상응하는 셀에 기술되어 있다.

[0408]

표 11. S00109 단독, 또는 항암 치료와 조합하여 처리된 인간 골수종-유래 세포주 (NCI-H929)의 표현형

[0409]

표 11A. 0 농도의 S00109, 및 0.02 내지 0.3125  $\mu$ M S00109에 대한 결과

NCI-H929 치료	No S109	0.02 $\mu$ M S109	0.039 $\mu$ M S109	0.078 $\mu$ M S109	0.156 $\mu$ M S109	0.3125 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irradi.	약간 G2↑사멸	→	→	→	→	→
24 시간			→	→	→	→
Sim24 시간 ADR0.1	G2↑		→	→	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓
Sim24 시간 ADR0.5	SG2↑		→	→	→	→
Sim24 시간 Melp 0.25	→		→	→	→	→
Sim24 시간 Melp 1	→		→	→	→	→
Sim24 시간 Melp 4	SG2↑		→	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓
48 시간			→	→	사멸	사멸
Sim48 시간 ADR0.1	G2↑		→	→	→	S/G2↓
Sim48 시간 ADR0.5	사멸		→	→	→	→
Sim48 시간 Melp 0.25	→		→	→	→	사멸
Sim48 시간 Melp 1	→		→	→	→	사멸
Sim48 시간 Melp 4	G2↑		→	→	→	사멸
48 시간에 첨가			→	→	→	→
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	사멸 G2↑		→	→	→	S/G2↓사 멸↑
Pre ADR0.5 첨가 48 시간	사멸		→	→	→	→
Pre Mel0.25 첨가 48 시간	→		→	→	→	→
Pre Mel 1 첨가 48 시간	→		→	→	→	→
Pre Mel 4 첨가 48 시간	SG2↑		→	→	→	→

[0410]

[0411] 표 11B. 0.625 내지 20  $\mu$ M S00109에 대한 결과

NCI-H929 치료	0.625 $\mu$ M S109	1.25 $\mu$ M S109	2.5 $\mu$ M S109	5 $\mu$ M S109	10 $\mu$ M S109	20 $\mu$ M S109
X-선 10Gy pre irradi.	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
24 시간	→	→	→	사멸	사멸	사멸
Sim24 시간 ADR0.1	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2 ↓	G1↑S/G2↓
Sim24 시간 ADR0.5	→	→	→	→	→	→
Sim24 시간 Melfh 0.25	→	→	사멸	사멸	사멸	사멸
Sim24 시간 Melfh 1	→	→	→	→	사멸	사멸
Sim24 시간 Melfh 4	G1↑S/G2↓	G1↑S/G2 ↓	사멸	사멸	사멸	사멸
48 시간	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Sim48 시간 ADR0.1	S/G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2 ↓	사멸↑G2↓
Sim48 시간 ADR0.5	→	→	→	→	→	→
Sim48 시간 Melfh 0.25	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Sim48 시간 Melfh 1	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Sim48 시간 Melfh 4	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
48 시간에 첨가	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Pre ADR0.1 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	→
Pre ADR0.5 첨가 48 시간	→	→	→	→	→	사멸
Pre Mel0.25 첨가 48 시간	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Pre Mel 1 첨가 48 시간	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸	사멸
Pre Mel 4 첨가 48 시간	→	→	→	→	사멸	사멸

[0412]

[0413]

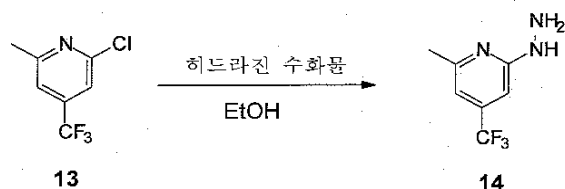
### 실시예 8: 대표적인 화합물의 합성

[0414]

하기 실시예들은 실례로서 제공하기 위해 의도된 것으로서, 본 발명의 모든 화합물은 이러한 실시예들에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0415]

### 치환된 2-피리딜히드라진의 합성을 위한 일반적인 과정

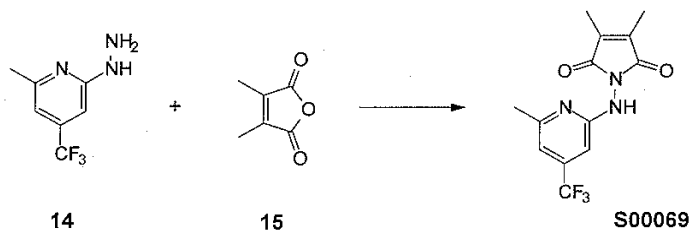


[0416]

[0417]

치환된 2-피리딜히드라진의 합성을 위한 일반적인 과정은 여기에서 4-(트리플루오로메틸)-6-메틸-2-피리딜히드라진 (14)의 합성으로 나타내었다. 1 당량의 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)-6-메틸피리딘 (13) 및 1.5 당량의 히드라진 수화물을 에탄올 중에서 혼합하였다. 상기 용액은 수분 동안 교반된 후에 황색으로 변하였다. 반응 혼합물을, TLC 분석으로 출발 물질이 더 이상 존재하지 않는 것으로 나타날 때까지, 환류시켰다. 이후 용매를 진공하에서 제거하고, 얻어진 슬러리를 에테르로 3차례 추출하였다. 합쳐진 에테르 용액을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 에탄올로부터 재결정화시켜 화합물 14를 수득하였다.

[0418] S00069의 합성



[0419]

[0420] 무수물 15 (1 당량)를 클로로포름 중의 히드라진 14 (1.0mmol)의 용액에 첨가하고, 환류하에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료를 TLC (원유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1)로 결정하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (원유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0421]

S00084의 합성

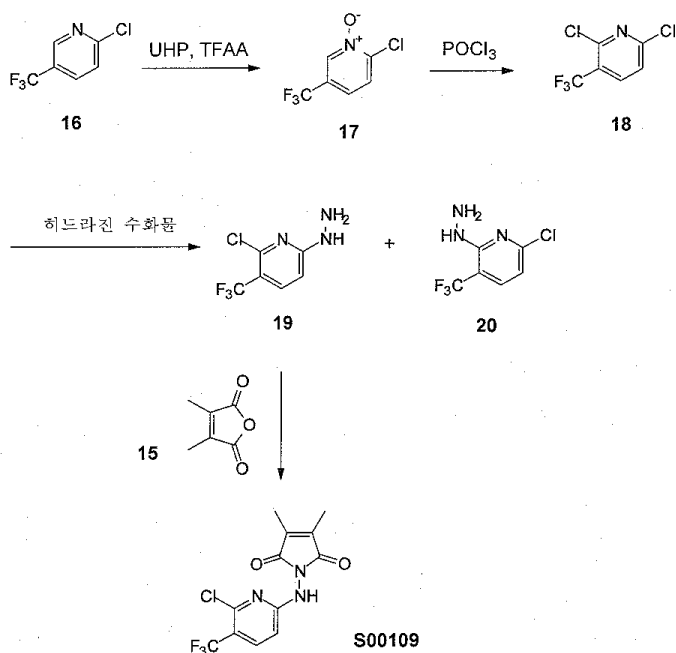


[0422]

[0423] 0℃에서 THF (6mL) 중의 S00069 (35mg, 0.117mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%, 8mg, 0.12mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고, MeI (20mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액에 부었다. 이를 CHCl<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 제조용(preparative) TLC (5:1 원유 에테르/디에틸 에테르)로 정제하여 S00084 (3mg)를 수득하였다.

[0424]

S00109의 합성



[0425]

[0426] 단계 1: 2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-N-옥사이드 (17)의 합성:

[0427] 2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘 (16, 10mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)에 용해시키고, UHP (우레아-하이드로젠 퍼 옥사이드 부가 화합물(Urea-hydrogen peroxide addition compound), 21mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (20mmol)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이를 실온으로 가온시키고, 반응이 TLC로 완결되었다고 판단될 때까지 교반하였다. 반응을 수성  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 로 킨칭시키고, 4 시간 동안 교반하고,  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액으로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피하여 1.8g의 오일의 화합물 17을 수득하였다.

[0428] 단계 2: 2,6-디클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘 (18)의 합성:

[0429] 2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-N-옥사이드 (17, 4mmol)를 새로 증류된  $\text{POCl}_3$  (4.5mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 17 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 얼음을 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 정치시켰다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL)와  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액으로 분할하였다. 컬럼 크로마토그래피하여 황색 오일의 화합물 18을 수득하였다 (수율: 50%).

[0430] 단계 3: 6-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딘히드라진 (19)의 합성:

[0431] 에탄올 (30mL) 중의 2,6-디클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘 (18, 2g, 9.26mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (2.9g, 46mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 농축시켜 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 컬럼 크로마토 그래피 (실리카, 원유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1~3/1)하여 백색 고형물의 화합물 19 (수율: 56%) 및 다른 이성질체 20 (수율: 18%)을 수득하였다.

[0432] 단계 4: S00109의 합성:

[0433] 2,3-디메틸말레산 무수물 (15, 0.126g, 1.0mmol)을 5mL의 클로로포름 중의 6-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딘히드라진 (19, 0.211g, 1.0mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (5:1 ~ 2:1 원유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 S00109 (0.21 g)를 수득하였다.

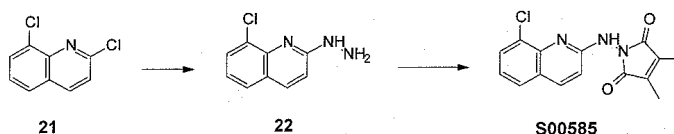
[0434] S00170의 합성



[0435]

[0436] 화합물 S00109 (40mg, 0.125mmol) 및 NaH (미네랄 오일 중 60%, 7mg, 0.188mmol)를 2mL의 무수 THF에 현탁시키고, 상기 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (21mg, 0.150mmol)를 동일한 온도에서 상기 용액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 25 내지 30℃로 가온시키고, 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 아세트산을 첨가하여 용액의 pH를 4로 만들었다. 이를 클로로포름으로 3차례 추출하고, 합쳐진 유기상을 1N HCl로 세척한 후에,  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액으로 세척하였다. 이를 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 제조용 TLC (4:1 원유 에테르/디에틸 에테르)로 정제하여 화합물 S00170 (4.2mg)을 수득하였다.

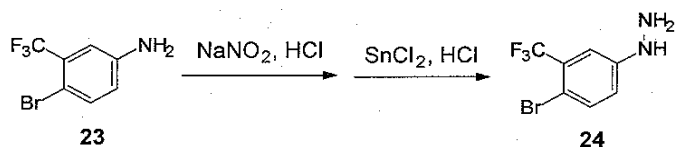
[0437] S00585의 합성



[0438]

[0439] 화합물 21을 실시예 1에 기술된 과정과 유사한 과정을 이용하여 화합물 22로 전환시켰다. 화합물 22를 실시예 2에 기술된 과정과 유사한 과정을 이용하여 화합물 S00585로 전환시켰다.

[0440] 치환된 페닐히드라진의 합성을 위한 일반적인 과정

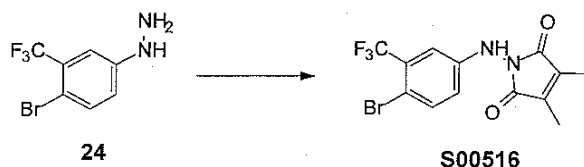


[0441]

[0442] 치환된 페닐히드라진의 합성을 위한 일반적인 과정을 여기서 3-(트리플루오로메틸)-4-브로모페닐히드라진 (24)의 합성으로 나타내었다. 상응하는 벤질아민 23 (0.08mol)을 진한 HCl (40mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하면서 얼음과 염으로 -5°C로 냉각시켰다. 물 (20mL)에 용해된 소듐 니트라이트(sodium nitrite) (5.52g, 0.08mol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 계속 교반하고, 0°C 미만으로 온도를 유지시키면서 진한 HCl (30mL) 중의 염화제1주석(stannous chloride) (30g)을 2 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가 이후에 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과된 고형물을 묽은 수성 소듐 히드록사이드로 처리하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헥산으로부터 결정화하여 화합물 24를 수득하였다.

[0443]

S00516의 합성

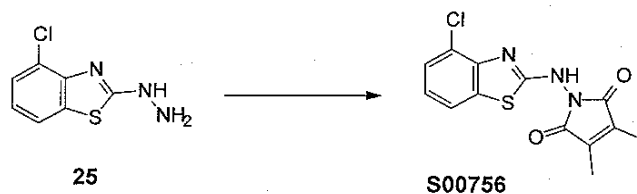


[0444]

[0445] 화합물 S00516을 상응하는 히드라진 24로부터 실시예 2에 기술된 과정과 유사한 과정을 이용하여 합성하였다.

[0446]

S00756의 합성

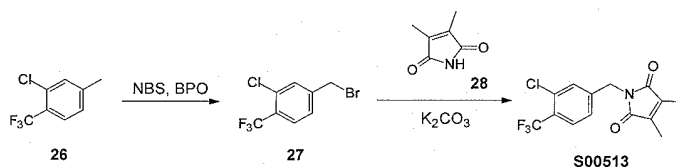


[0447]

[0448] 화합물 25를 문헌 과정 [Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1997, 32(5), 397-408]에 따라 합성하였다. 이를 실시예 2에 기술된 방법과 유사한 방법을 이용하여 화합물 S00756으로 전환시켰다.

[0449]

S00513의 합성



[0450]

[0451] 단계 1: 3-클로로-4-트리플루오로메틸벤질브로마이드 27:

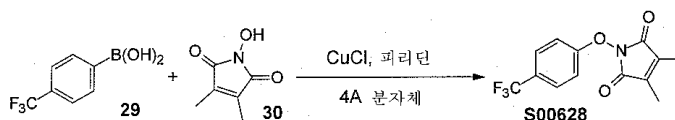
[0452]

카본 테트라클로라이드(carbon tetrachloride) (2mL) 중의 2-클로로-4-메틸-1-트리플루오로메틸벤젠 26 (0.20g, 1mmol), N-브로모숙신이미드 (0.17g, 1mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (7.4mg, 0.03mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열하였다. 다른 분량의 벤조일 퍼옥사이드 (20mg, 0.08mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 추가로 교반하였다. 고형물을 여과하여 제거하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 미정제 생성물을 용리액으로서 원유 에테르를 이용하여 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.22g (80%)의 화합물 27을 수득하였다.

[0453] 단계 2: 화합물 S00513

[0454] 1.3ml의 아세톤 중의 3,4-디메틸말레이미드 28 (43mg, 0.34mmol)의 용액에 무수 칼륨 카르보네이트 (50mg, 0.37mmol) 및 화합물 27 (100mg, 0.37mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 용리액으로서 원유 에테르/에틸 아세테이트(10:1)를 이용하여, 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 70mg (60%)의 화합물 S00513을 수득하였다.

[0455] S00628의 합성



[0456]

[0457] 1,2-디클로로에탄 (2.5mL) 중의 1-히드록시-3,4-디메틸아졸린-2,5-디온 30 (56mg, 0.39mmol, 1 당량)의 용액에, CuCl (39mg, 0.39mmol, 1 당량), 새로이 활성화된 4 Å 분자체 (~100 mg), 및 4-트리플루오로메틸페닐보론산 29 (150 mg, 0.78mmol, 2 당량)를 첨가한 후에 피리딘 (34mg, 0.43mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 열은 갈색의 현탁액을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 크로마토그래피 (원유 에테르/에틸 아세테이트 = 7: 1)하여 백색 고형물의 화합물 S00628 (65 mg, 59%)을 수득하였다.

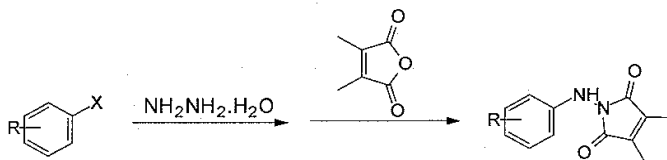
[0458]

#### 실시예 9: 합성 과정

[0459] 표 1, 2, 및 3에 기술된 모든 화합물을 하기 실시예에 기술된 방법과 동일하거나 유사한 방법을 이용하여 합성하였다.

[0460] 할라이드-치환된 피리딘 유사체로부터 타겟 화합물을 합성하기 위한 일반적인 과정

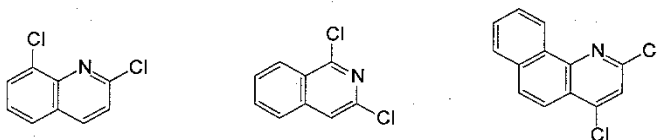
[0461] 반응식 1



[0462]

[0463] 출발 물질을 에탄올에 용해시키고, 히드라진 수화물(10.0 당량)을 첨가하여 혼합물을 형성시키고, 상기 혼합물을 50 내지 60℃ (오일 온도)에서 수시간 동안 교반하고(반응 완료를 TLC로 체크하였다), 용매를 증발시키고, 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고, 농축하여 미정제 제조물을 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다. 미정제 제조물을 클로로포름 (또는 톨루엔, 아세트산, 또는 다른 적합한 용매)에 용해시키고, 무수물을 첨가하고 (1.0당량), 혼합물을 50 내지 60℃ (오일 온도)에서 수시간 동안 가열하고(완료를 TLC로 체크함), 용매를 증발시키고, 제조물을 Prep-TLC로 정제하여 요망되는 화합물을 수득하였다.

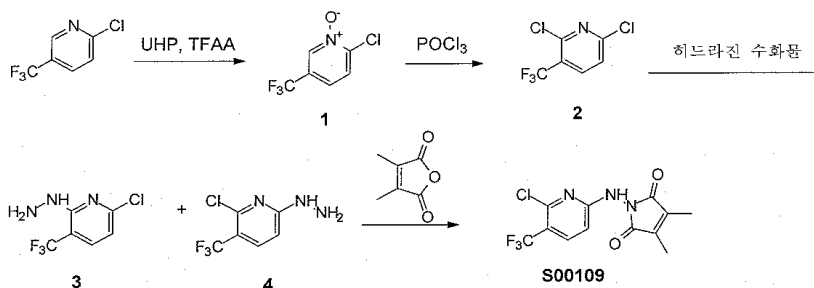
[0464]



[0465] 출발 물질은 상업적으로 입수가 가능하며, 이에 화합물 S00585, S01098, S01207의 합성 경로는 일반적인 과정과 유사하였다.

[0466] 화합물 S00109

[0467] 반응식 2



중간체 1

2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘 (10mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)에 용해시키고, UHP (우레아-하이드로젠 퍼옥사이드 부가 화합물, 21mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (20mmol)을 상기 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이를 실온으로 가온시키고, 반응이 TLC로 모니터링하여 완결될 때까지 교반하였다. 반응을 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 퀀칭시키고, 4 시간 동안 교반하고,  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액으로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피하여 1.8g의 오일의 중간체 1을 수득하였다.

중간체 2

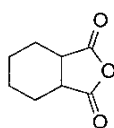
중간체 1 (4mmol)을 새로 증류된  $\text{POCl}_3$  (4.5mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 17 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용매를 감압하에서 제거하였다. 얼음을 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 정치시켰다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 및  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액으로 분할하였다. 컬럼 크로마토그래피하여 황색 오일의 중간체 2 (수율: 50%)를 수득하였다.

중간체 4

에탄올 (30mL) 중의 중간체 2 (2g, 9.26mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (2.9g, 46mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 농축시켜 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 원유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1~3/1)하여 백색 고형물의 중간체 4 (수율: 56%) 및 다른 이성질체 3 (수율: 18%)을 수득하였다.

화합물 S00109

본 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.



화합물 S00186

출발 물질 (무수물)은 상업적으로 입수가가능하였으며, 이에 화합물 S00186의 합성 경로는 일반적인 과정과 유사하였다 (무수물은 중간체 4와 반응함).

화합물 S00994





액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 묽은 HCl로 산성화시키고, EtOAc(2×15mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 진공 중에 유기층을 농축시킨 후에 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (원유 에테르 : EtOAc = 4:1)로 정제하여 진한 오일(thick oil)의 생성물을 수득하였다. 수율은 200mg(74.0%)이었다.

중간체 9

묽은 히드로클로라이드 (2mL, 18%) 중의 중간체 8 (80mg, 0.3mmol)의 용액을 교반하면서 12 시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체의 소듐 클로라이드를 첨가하여 포화시켰다. 여과된 수층을 EtOAc로 추출하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축하여 순수한 산을 수득하였다. 수율은 50mg (90.6%)이었다.

중간체 10

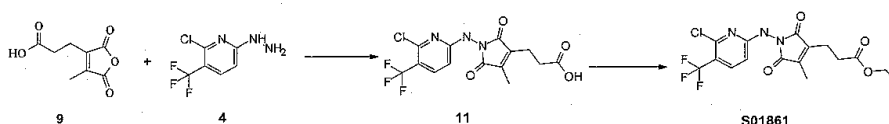
DCM(10mL) 중의 중간체 9 (0.46g, 2.5mmol) 및 두 방울의 DMF의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.48g, 3.75mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온(오일 온도 20~30℃)에서 2 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물 및 3차-부탄올 (0.22g, 3mmol)을 10mL의 DCM에 용해시키고, 피리딘(0.3g, 3.75mmol)을 실온에서 상기 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl을 첨가하여 반응을 캔칭시키고, 1N HCl로 pH를 2로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물의 중간체 10 (0.42g, 70%)을 수득하였다.

화합물 S01860

중간체 10(119mg, 0.45mmol) 및 화합물 4(95mg, 0.49mmol)를 5mL의 DCM에 첨가하고, 하룻밤 동안 환류시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 생성물을 수득하였다(수율=150mg, 77%).

화합물 S01861

반응식 5



중간체 11

중간체 9(1.0g, 5.43mmol) 및 화합물 4(1.15g, 5.43mmol)를 20mL의 클로로포름에 용해시키고, 48 시간 동안 환류시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 재결정화하여 화합물 11 (1.4g, 68.2%)을 수득하였다.

화합물 S01861

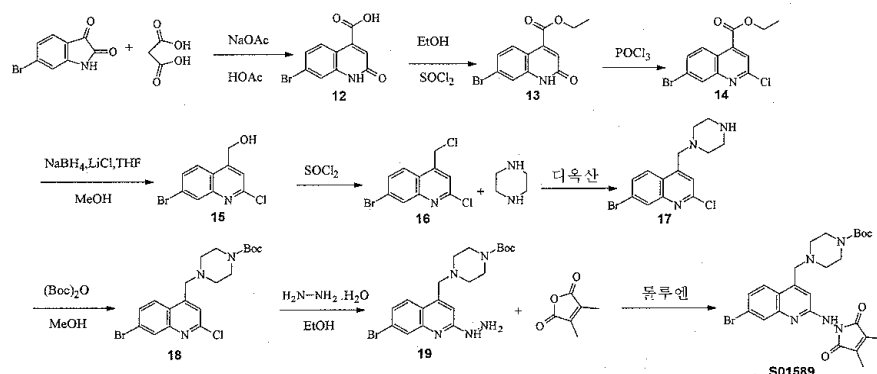
중간체 11(15mg, 0.04mmol), EDCI (45mg, 0.24mmol), Et<sub>3</sub>N (1 방울) 및 에탄올 (1mL)을 실온에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성물을 Prep-TLC로 분리하였다. 수율은 12mg (76.7%)이었다.

화합물 S01648, S01796, S01711, S01758, S01883, 및 S01759

화합물 S01648, S01796, S01711, S01758, S01883, 및 S01759의 합성 경로는 S01861과 유사하였다(즉, 중간체 11은 상이한 화학물질과 커플링된다).

화합물 S01589

[0512] 반응식 6



[0513]

[0514] 중간체 12

[0515] 출발 물질 (6.5g, 28.7mmol), 말론산 (3.3g, 31.7mmol), HOAc (60ml), NaOAc (2.95g, 36mmol)의 혼합물을 RT에서 교반하였다. 6~7 시간 후에, NaOAc (2.95g, 36mmol)를 추가로 첨가하고, 하룻밤 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하고, 여과물을 물과 에틸 아세테이트로 세척하고, 감압하에서 건조시켰다. 5g의 옅은 갈색의 고형물을 수집하였다(수율=65.4%).

[0516] 중간체 13

[0517] 얼음욕에서 4 ml의 SOCl<sub>2</sub>를 중간체 12와 EtOH의 현탁액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 6 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하고, 냉각된 EtOH로 세척하고, 진공 중에 건조시켜 5.25g 옅은 회색(pale grey) 분말을 수득하였다(수율=95%).

[0518] 중간체 14

[0519] 화합물 13과 POCl<sub>3</sub>의 혼합물 (15ml)을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 냉수로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>와 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시키고, 4.68g 옅은 갈색(thin brown) 고형물을 수집하였다.

[0520] 중간체 15

[0521] THF와 MeOH의 용액에, 화합물 14(4.68g, 14.9mmol) 및 LiCl을 얼음-염 욕에서 첨가하고, NaBH<sub>4</sub>를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후에, 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, TLC로 체크하고, 진공 중에 농축시키고, 묶은 HCl을 얼음 욕 위에서 혼합물의 pH가 7에 도달할 때까지 잔류물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, NaCl 포화용액으로 (순차적으로) 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시키고, 4.15g 옅은 갈색 고형물을 수집하였다.

[0522] 중간체 16

[0523] 화합물 15(4.15g)를 SOCl<sub>2</sub>에 용해시키고, 하룻밤 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시키고, 4.0g 화합물 16을 수집하였다.

[0524] 중간체 17

[0525] 화합물 16(200mg, 0.69mmol)을 디옥산에 용해시키고, 무수 피페라진 (177mg, 2.05mmol)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 중에 농축시키고, 250mg 미정제 생성물을 수집하였다.

[0526] 중간체 18

[0527] MeOH 중의 디-3차-부틸 디카르보네이트 (0.246g, 1.13mmol)의 용액을 실온에서 MeOH 중의 화합물 17 (0.35g,

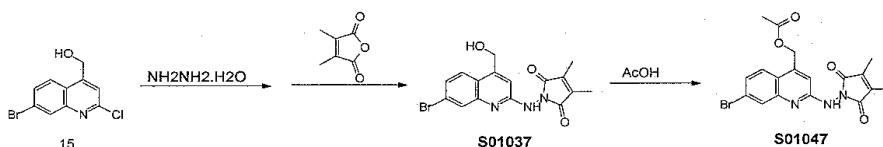
1.03mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 상기 기술된 바와 같은 통상의 방식으로 추출하고, 추출물을 크로마토그래피 컬럼 (EA:PE=1:10)으로 정제하였다. 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다.

화합물 S01589

중간체 18로부터 화합물 S01589로의 합성 과정은 본원에 기술된 일반적인 과정과 유사하였다.

화합물 S01037 및 S01047

반응식 7



화합물 S01037

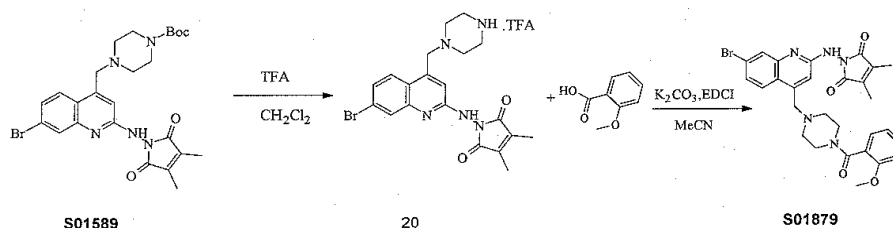
중간체 15로부터 화합물 S01037로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하다.

화합물 S01047

출발 물질(0.145g, 0.54mmol)을 5ml의 아세트산에 용해시키고, 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하고, 증발시키고, Prep-TLC(원유 에테르: 에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

화합물 S01879

반응식 8



중간체 20

출발 물질 (50mg, 0.09mmol)을 5ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, TFA (5ml)를 얼음욕 위에서 교반된 혼합물에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, TLC로 체크하였다. 용매를 증발시켜 황색 고형물의 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (40mg).

화합물 S01879

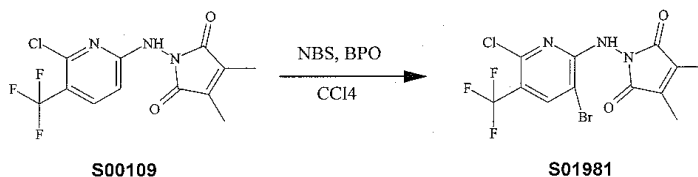
화합물 20을 MeCN에 용해시키고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3당량)를 첨가한 후에, 혼합물을 약 30 분 동안 교반하고, 벤조산(1당량) 및 EDCI(2당량)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축시키고, 상기 기술된 통상의 방식으로 워크업(work up)하였다. 최종 제조물을 Prep 플레이트 TLC로 정제하고 생성물을 얻은 황색(thin yellow) 고형물로서 수득하였다.

화합물 S01925, S01878, S01877, S01699, S01800, S01801, S01822, S01880, S01683, S01928, S01929

화합물 S01925, S01878, S01877, S01699, S01800, S01801, S01822, S01880, S01683, S01928, S01929의 합성 경로는 S01879와 유사하였다 (즉, 중간체 20은 상이한 화합물질과 커플링된다).

화합물 S01981

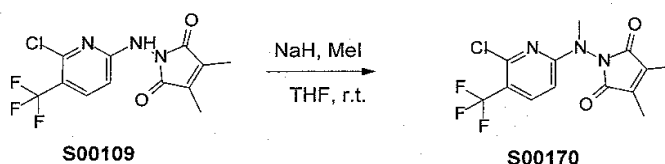
반응식 9



출발 물질 (100mg, 0.314mmol)을  $\text{CCl}_4$ 에 용해시키고, NBS (112mg, 0.629mmol) 및 BPO (1.5mg, 0.0062mmol)를 첨가하고, 혼합물을 약 4 시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공 중에 농축시키고, prep 플레이트로 정제하여 생성물을 수득하였다.

#### 화합물 S00170

반응식 10



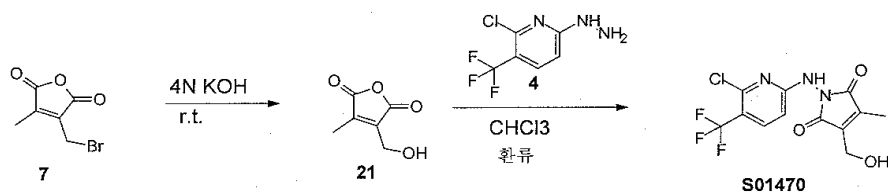
$0^\circ\text{C}$ 에서, NaH (8mg, 0.12mmol)를 THF (6mL) 중의 히드라진 (35mg, 0.117mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하고, MeI (20mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화수용액에 붓고,  $\text{CHCl}_3$ 로 추출하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 크로마토그래피(PE/AE, 5/1)하여 생성물 (3mg)을 수득하였다.

#### 화합물 S01007, S01473

화합물 S01007, S01473의 합성 경로는 S00170과 유사하였다.

#### 화합물 S01470

반응식 11



중간체 21

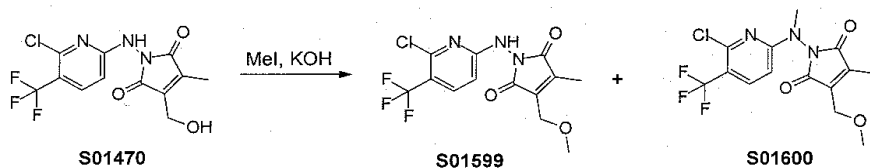
화합물 2 (1g, 4.9mmol)를 4N 수성 KOH (5mL)의 얼음냉각 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5mL)로 서서히 산성화시키고, 고체 NaCl로 포화시키고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다. 유기층을 진공 중에 농축시키고, 농축물을 실리카겔 (PE:EA=1:1)에 적용하여 355mg의 생성물을 수득하였다.

#### 화합물 S01470

본 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

#### 화합물 S01599 및 S01600

[0564] 반응식 12

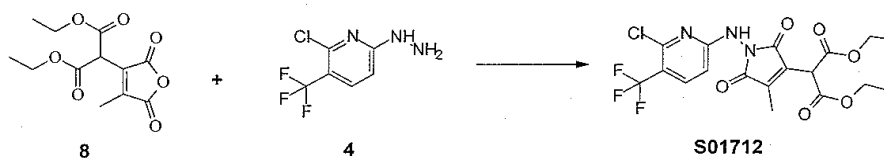


[0565]

[0566] DMSO (5mL) 중의 출발 물질 (80mg, 0.24mmol), MeI (40uL, 0.64mmol), 및 KOH (30mg, 0.54mmol)를 실온에서 1 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 두개의 타겟 화합물을 수득하였다.

[0567] 화합물 S01712

[0568] 반응식 13

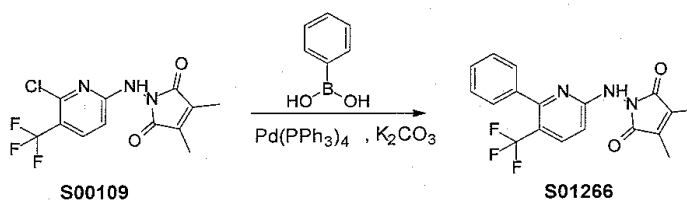


[0569]

[0570] 본 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0571] 화합물 S01266

[0572] 반응식 14



[0573]

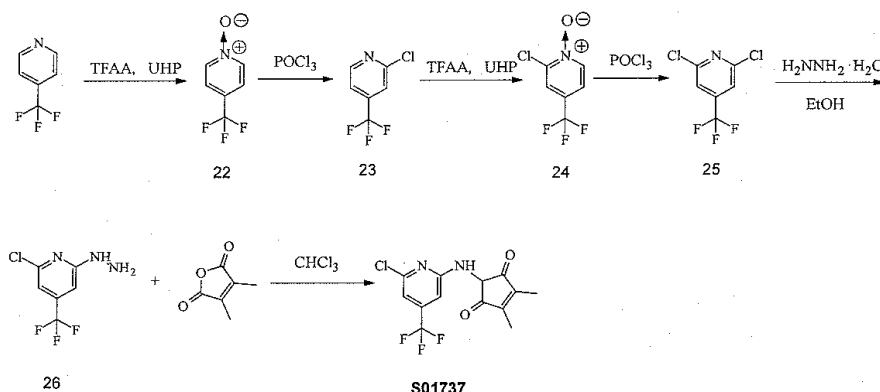
[0574] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16mg)를 질소 대기하에서 10ml의 톨루엔 중의 출발 물질(50mg, 0.14mmol), 벤젠보론산(19mg, 0.15mmol), 칼륨 카르보네이트(59mg, 0.43mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16 시간 동안 환류한 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 제조용 TLC로 정제하여 4mg의 생성물을 수득하였다.

[0575] 화합물 S01313, S01457, S01691, S01371, S01393, S01474

[0576] 화합물 S01313, S01457, S01691, S01371, S01393, S01474의 합성 경로는 S01266과 유사하였다.

[0577] 화합물 S01737

[0578] 반응식 15



[0579]

[0580]

[0581] 피리딘 (500mg, 3.4mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, UHP (700mg, 7.4mmol)를 첨가하고, 이를  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, TFAA (1.43g, 6.8mmol)를 상기 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. TLC에 출발 물질이 소비된 것으로 나타난 후에, 통상의 방식으로 워크업하여 420mg의 타겟 화합물을 수득하였다.

[0582]

[0583] 화합물 22(420mg, 2.57mmol)를  $\text{POCl}_3$  (3ml)에 용해시키고,  $90^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 조심스럽게 켄칭시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공 중에 농축하였다. 크로마토그래피 컬럼 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :PE=1:3)으로 정제하여 300mg 타겟 화합물을 수득하였다.

[0584]

[0585] 반응 및 워크-업(work-up) 과정은 중간체 22에 대한 것과 동일하였으며, 170mg 타겟 화합물을 수득하였다.

[0586]

[0587] 반응 및 워크-업 과정은 중간체 23에 대한 것과 동일하였으며, 120mg 타겟 화합물을 수득하였다.

[0588]

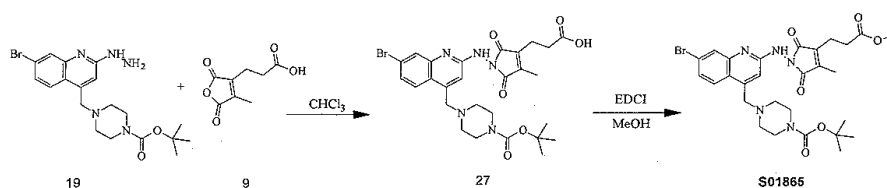
[0589] 중간체 25로부터 타겟 화합물로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0590]

#### 화합물 S01865

[0591]

#### 반응식 16



[0592]

[0593] 중간체 27

[0594] 두개의 출발 물질을  $\text{CHCl}_3$ 에 용해시키고, 하룻밤 동안 환류시키고, 농축시키고, 크로마토그래피 컬럼 (EA:PE=1:1)으로 정제하였다. 생성물을 얻은 황색 고형물로서 수득하였다.

[0595]

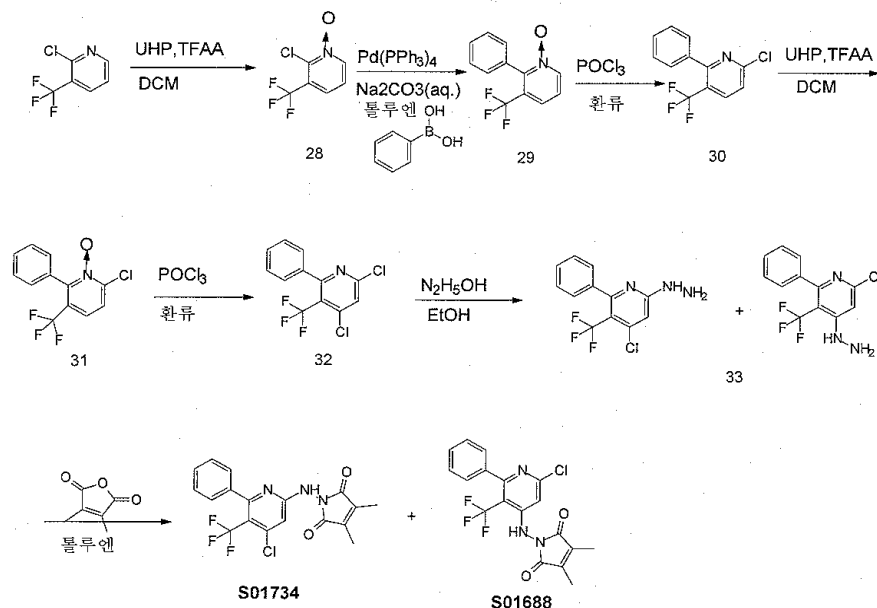
[0596] 화합물 27을 무수 MeOH에 용해시키고, EDCI를 첨가하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 진공 중에 농축시키고, 통상의 방식으로 워크업하고, Prep-TLC로 정제하여 얻은 황색 고형물의 최종 생성물을 수득하였다.

[0597]

#### 화합물 S01734 및 S01688

[0598]

반응식 17



[0599]

[0600]

중간체 28

[0601]

출발 물질 (9.26g, .05mol)의 용액에, UHP(9.9g, 0.105mol)를 첨가하였다. 얼음욕에서, TFAA (21g, 0.100mol)를 적가하였다. 첨가 후에, 반응을 실온에서 4 시간 동안 유지시켰다.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (수성)로 반응을 중화시키고, 혼합물을  $\text{DCM}$ 으로 3차례 추출하였다. 유기층을 수집하고, 건조시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 ( $\text{PE:EA}=3:1$ )로 정제하여 순수한 생성물 8.1g을 수득하였다.

[0602]

중간체 29

[0603]

2ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (수성, 2N) 및 3ml 톨루엔 중의 화합물 28(0.8g, 4.07mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  대기하, 및 실온에서 교반하였다.  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하,  $\text{N}_2$  대기에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하고, EA로 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고, 농축시키고, 재결정화로 정제하여 0.75g의 연한 황색 분말을 수득하였다.

[0604]

중간체 31

[0605]

5ml  $\text{POCl}_3$  중의 화합물 29 (0.75g, 3.15mmol)의 용액을 환류하에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 3차례 추출하였다. 유기상을 수집하고,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 800mg 중간체 30을 수득하고, 이를 5ml  $\text{DCM}$  및 UHP에 용해시킨 후에 TFAA를 얼음욕에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액으로 중화시키고, 수상을  $\text{DCM}$ 으로 3차례 추출하였다. 유기상을 수집하고, 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{PE:EA}=5:1$ )로 정제하여 350mg의 순수한 화합물 31을 수득하였다.

[0606]

중간체 32

[0607]

5ml  $\text{POCl}_3$  중의 화합물 31(350mg, 1.28mmol)의 용액을 환류하에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 정제하여 180mg 순수한 화합물 32를 수득하였다.

[0608]

화합물 S01734 및 S01688

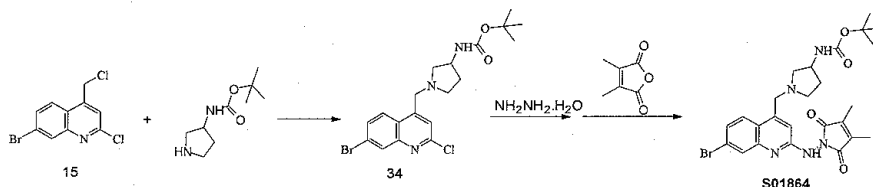
[0609]

중간체 32로부터 타겟 화합물로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.



**화합물 S01864**

반응식 18



**중간체 34**

출발 물질 및 중간체 15를 아세토니트릴에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 제조용 TLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

**화합물 S01864**

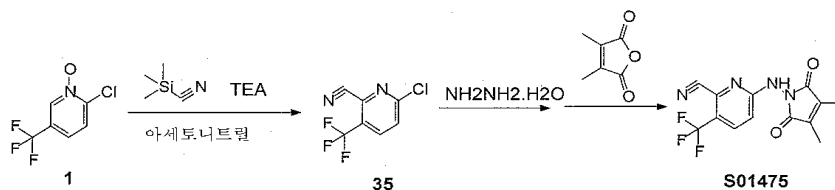
중간체 34로부터 타겟 화합물로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하다.

**화합물 S01268 및 S01862**

화합물 S01268 및 S01862에 대한 합성 경로는 화합물 S01864에 대한 합성 경로와 유사하였다.

**화합물 S01475**

반응식 19



**중간체 35**

트리메틸실릴 시아나이드 (7.44g, 75mmol, 10ml)를 실온에서 25ml의 아세토니트릴 중의 중간체 35 (5.92g, 30mmol) 및 TEA (4.55g, 45mmol, 6.3ml)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 110℃ (오일욕 온도)에서 12 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. DCM 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)를 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하고, 여과하고, 증발시켜 검정색 오일의 미정제 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 생성물을 수득하였다. 수율은 4.4g (71%)이었다.

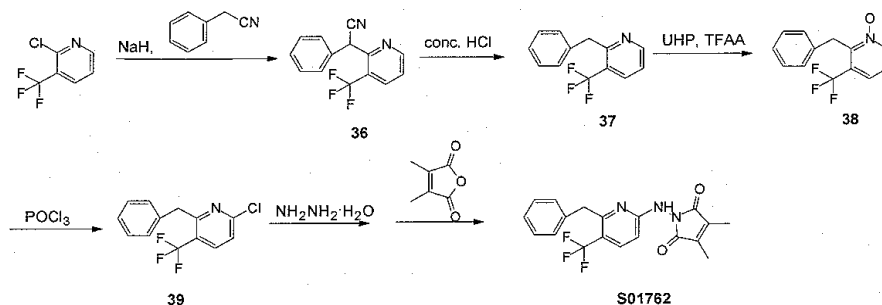
**화합물 S01475**

중간체 35로부터 화합물 S01475로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

**화합물 S01762**

[0627]

반응식 20



[0628]

[0629]

중간체 36

[0630]

소듐 하이드라이드 (0.264g, 6.6mmol, 60%)를 실온에서 10ml의 DMF 중의 벤질 시아나이드 (0.645g, 5.5mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 출발 물질 (1.0g, 5.5mmol)을 30분 후에 상기 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 염수를 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (원유에테르:에틸 아세테이트=8:1 ~ 5:1로 용리)로 정제하여 0.475g의 생성물 (수율 = 33%)을 수득하였다.

[0631]

중간체 37

[0632]

중간체 36(0.15g, 0.57mmol)을 5ml의 진한 HCl과 혼합하고, 하룻밤 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 15ml의 물을 첨가하고, 소듐 카르보네이트로 pH를 8~9로 조절하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 증발시켜 0.14g의 생성물 (수율 = 100%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0633]

중간체 38

[0634]

중간체 37(0.14g, 0.57mmol)을 5ml의 DCM에 용해시키고, UHP(0.17g, 1.77mmol)를 첨가한 후에, TFAA(0.36g, 1.71mmol, 0.24ml)를 얼음욕 냉각시키면서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고, 동일한 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 5 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 소듐 카르보네이트로 pH 8~9로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 증발시켜 0.14g의 미정제 생성물 (수율 = 95%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0635]

중간체 39

[0636]

중간체 38(0.14g, 0.55mmol)을 5ml의 POCl<sub>3</sub>에 용해시키고, 상기 혼합물을 80~90℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 TLC로 정제하여 0.13g의 생성물 (수율 = 87%)을 수득하였다.

[0637]

화합물 S01762

[0638]

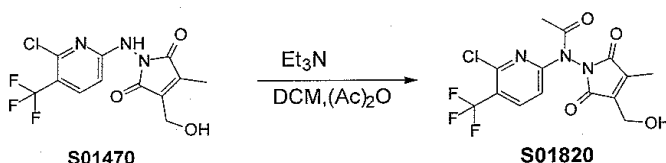
중간체 39로부터 화합물 S01762로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0639]

**화합물 S01820**

[0640]

반응식 21



[0641]

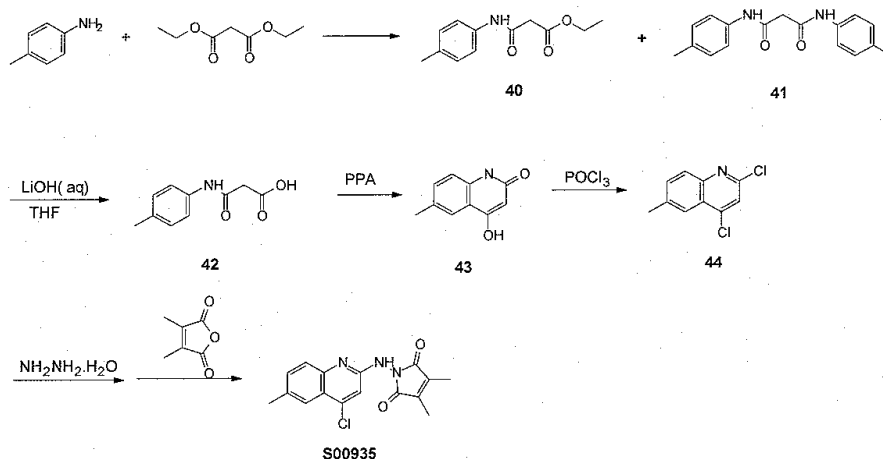
[0642]

3ml DCM 중의 S01470의 용액을 실온에서 교반하고, Et<sub>3</sub>N을 첨가하였다. Ac<sub>2</sub>O를 얼음욕 하에서 첨가하였다. 상

기 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응을 상기에 기술된 통상의 방식으로 켄칭시키고 워크-업하였다. 잔류물을 prep-TLC (PE:EA=3:1)로 정제하여 순수한 화합물 S01820을 수득하였다.

**화합물 S00935**

반응식 22



중간체 40

출발 물질(9.08g, 84.4mmol)을 19.2ml의 디에틸 말로네이트에 첨가하고, 상기 혼합물을 150℃ (오일욕 온도)에서 6 시간 동안 가열시키고, 증발시키고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 3.7g의 백색 고형물을 수득하였으며, 이는 중간체 41이었으며(LC-MS로 체크함), 여과물을 증발시키고, 잔류물을 냉각시켜 제 2 배치 고형물을 수득하고, 이를 원유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1의 용액으로 세척하고, LC-MS로 체크하였으며, 이는 중간체 40(5.42g)이었다.

중간체 42

THF 중의 중간체 40(5.42g, 24.5mmol)의 교반된 용액에, 60ml의 2N LiOH를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과하고, 케이크(cake)를 10ml의 진한 HCl에 첨가하고, 30 분 동안 교반하고, 케이크를 여과하고, 건조시켜 3.1g의 생성물을 수득하였다.

중간체 43

중간체 42(3.1g, 16mmol)를 20ml의 PPA에 첨가하고, 상기 혼합물을 150℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 얼음물에 붓고, 여과하고, 케이크를 물로 세척하고, 건조시켜 2.92g의 생성물을 수득하였다.

중간체 44

중간체 43(0.47g, 2.7mmol)을 10ml의 POCl<sub>3</sub>에 첨가하고, 상기 혼합물을 5 시간 동안 환류 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물 (0.45g)을 수득하였으며, 이는 추가 정제없이 사용하였다.

화합물 S00935

중간체 43으로부터 화합물 S00935으로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

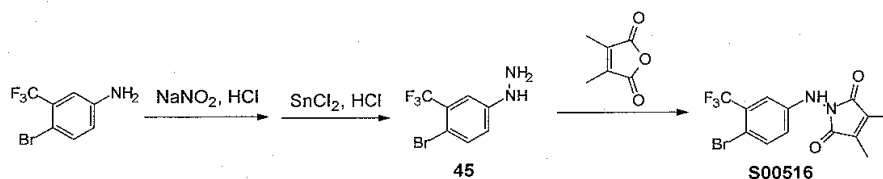
**화합물 S00871, S01005, S01078, S01247, 및 S01311**

화합물 S00871, S01005, S01078, S01247, 및 S01311의 합성 경로는 화합물 S00935와 유사하였다.

**화합물 S00516**

[0659]

반응식 23



[0660]

[0661]

중간체 45

[0662]

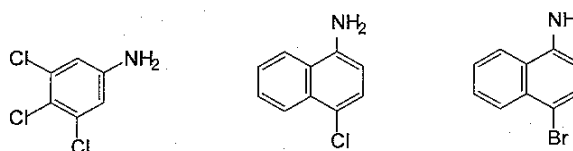
출발 물질 (0.08mol)을 진한 HCl (40mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하면서 얼음과 염을 이용하여 -5℃로 냉각시켰다. 물 (20mL)에 용해된 소듐 니트라이트 (5.52g, 0.08mol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 계속 교반하고, 온도를 0℃ 미만으로 유지시키면서 진한 HCl (30mL) 중의 염화제1주석 (30g)을 2 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 첨가 후 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과된 고형물을 묽은 수성 소듐 히드록사이드로 처리하고, 에테르로 추출하였다. 에테르층을 물로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헥산으로부터 결정화시켜 화합물 45를 수득하였다.

[0663]

화합물 S00516

[0664]

본 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하다.



[0665]

[0666]

화합물 S00738, S00832, S00942

[0667]

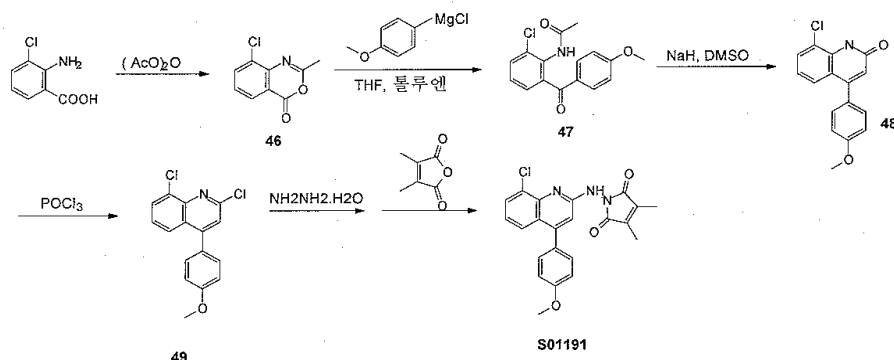
출발 물질은 상업적으로 입수가능하며, 이에 화합물 S00738, S00832, S00942의 합성 경로는 S00516과 유사하였다.

[0668]

화합물 S01191

[0669]

반응식 24



[0670]

[0671]

중간체 46

[0672]

2-아미노-3-클로로벤조산 (500 mg, 2.91 mmol) 및 아세트산 무수물 (1.2 mL)의 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하고, 과량의 아세트산 무수물을 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 냉각시키고, 디에틸 에테르로 처리하여 벌크 침전물(bulk precipitate)을 수득하고, 이를 여과하고, 냉각된 에테르로 세척하고, 건조시켜 550mg의 연한 황색 고형물의 요망되는 생성물 (수율 = 97%)을 수득하였다.

[0673]

중간체 47

[0674]

오븐에서 건조되고 N<sub>2</sub>를 흘려보낸 3구 플라스크에서, 소량의 I<sub>2</sub>를 0.5mL의 건조 THF(dry THF) 중의 마그네슘

(59 mg, 2.47 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물이 무색으로 될 때, 1.5 ml의 건조 THF 중의 4-브로모아니솔 (440 mg, 2.35 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 Mg가 제거될 때까지 실온에서 교반하였다.

[0675] 2 ml의 THF 중의 4-브로모아니솔로부터의 그리그나드 시약(Grignard reagent)을 4.5 mL 건조 톨루엔 중의 화합물 46 (460 mg, 2.35 mmol)으로 0℃에서 1 시간 동안 처리하고 30℃에서 추가 1 시간 동안 처리하였다. 상기 용액을 묽은 황산(sulphuric acid)으로 조심스럽게 산성화시키고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>와 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (원유 에테르/ 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 450 mg의 옅은 갈색 고형물의 요망되는 생성물 (수율 = 63%)을 수득하였다.

[0676] 중간체 48

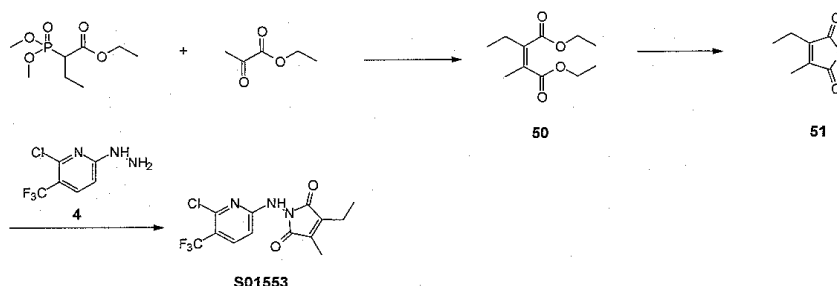
[0677] 1 ml의 DMSO 중의 화합물 47 (400 mg, 1.32 mmol), NaH (오일 중 60%, 316 mg, 13.20 mmol)의 혼합물을 60~70℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 건조상태(dryness)로 증발시켰다. 잔류물을 에탄올로부터 재결정화시켜 80 mg의 갈색 고형물의 요망되는 화합물 48 (수율 = 21%)을 수득하였다.

[0678] 화합물 S01191

[0679] 중간체 48로부터 타겟 화합물로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0680] **화합물 S01553**

[0681] 반응식 25



[0682]

[0683] 중간체 50

[0684] 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중의 에틸 2-(디메톡시포스포릴)부타노에이트 (1.0 g, 4.0 mmol)의 용액을 1,2-디메톡시에탄(10 mL) 중의 소듐 하이드라이드의 교반된 슬러리에 첨가하였다. 수소 방출이 멈출 때에, 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중의 에틸 피루베이트 (480mg, 4.1mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 용액을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다. 수율은 710 mg (87.2%)이었다.

[0685] 중간체 51

[0686] 에탄올 (0.8 mL) 중의 디에틸 2-에틸-3-메틸말레에이트 (75 mg, 0.35 mmol)의 용액을 수성 NaOH (2M, 0.4mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 물(10ml)로 희석시키고, 에테르(5ml)로 세척하였다. 수층을 5% 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 41 mg (83.7%)이었다.

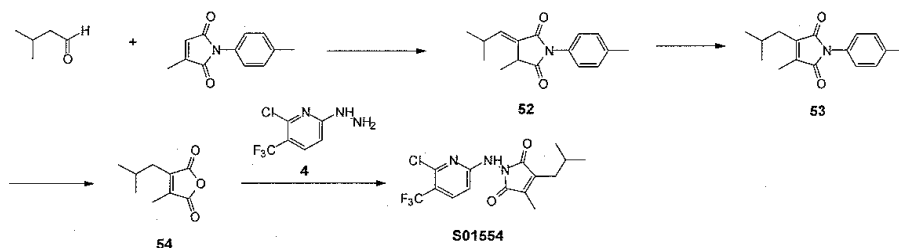
[0687] 화합물 S01553

[0688] 중간체 51로부터 화합물 S01553으로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0689] **화합물 S01554**

[0690]

반응식 26



[0691]

[0692]

중간체 52

[0693]

빙초산 (7mL) 중의 시트라콘이미드 (200 mg, 1.0 mmol) 및  $\text{PPh}_3$  (320 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이소발레르알데히드 (160  $\mu\text{l}$ , 1.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하면서 24 시간 동안 환류시켰다.  $\text{HOAc}$ 를 진공 중에 증류시키고, 잔류물을  $\text{EtOAc}$  (30mL)에 용해시키고, 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ 와 염수로 세척하고, 무수  $\text{NaSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: (90 mg, 35.0%)

[0694]

중간체 53

[0695]

THF (2 mL) 중의 화합물 52 (90 mg)의 교반된 용액에  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.4 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 48 시간 동안 환류시키고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을  $\text{EtOAc}$ 에 용해시키고, 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: (85 mg, 94.4%).

[0696]

중간체 54

[0697]

THF (0.3 mL) 및 MeOH (0.6 mL) 중의 화합물 53 (50 mg, 0.19 mmol)의 용액에 수성  $\text{KOH}$  (1mL, 30%)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 교반하면서 12 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 묽은 수성  $\text{HCl}$ 로 산성화시키고,  $\text{EtOAc}$  (20mL)로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: (26 mg, 81.3%).

[0698]

화합물 S01554

[0699]

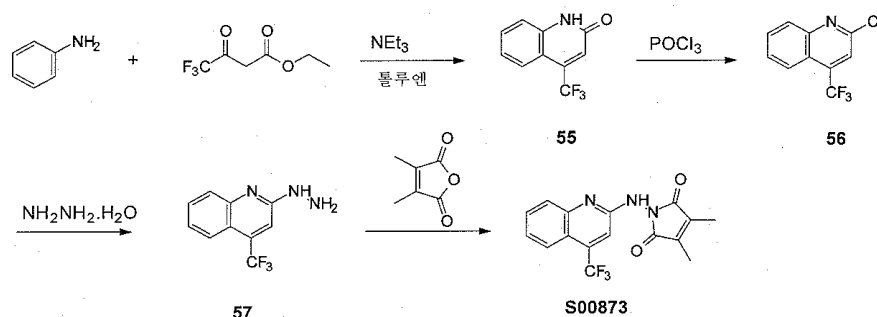
중간체 54로부터 화합물 S01554로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0700]

화합물 S00873

[0701]

반응식 27



[0702]

[0703]

중간체 55

[0704]

실온에서 톨루엔 (5 mL) 중의 에스테르 (5.46 mmol) 및 트리에틸아민 (101 g, 10.86 mmol)의 용액에 톨루엔 (2 mL) 중의 아닐린 (6.52 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을, 반응이 완결될 때까지 환류시켰다.

워크업 후에, 화합물 56을 수득하였으며, 이는 다음 단계에서 사용되기에 충분히 순수한 것이었다.

[0705]

중간체 57

[0706]

중간체 55 및  $\text{POCl}_3$  (5 mL)의 혼합물을 5 시간 동안 환류시키고, 얼음물에 부었다. 에테르 추출물을 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 화합물 56을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0707]

5 mL의 에탄올 중의 중간체 56 및 히드라진 수화물의 혼합물을, 출발 물질이 사라질 때까지 수시간 동안 환류시켰다. 워크업 후에, 화합물 57을 수득하였다.

[0708]

화합물 S00873

[0709]

중간체 57로부터 화합물 S00873으로의 합성 과정은 일반적인 과정과 유사하였다.

[0710]

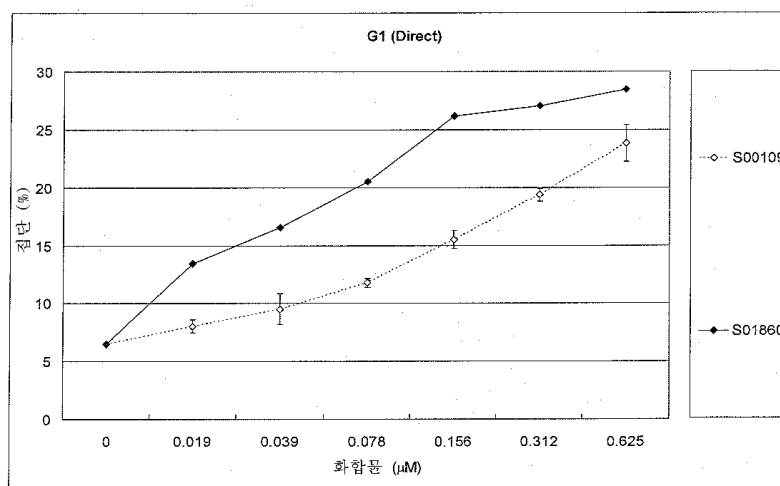
화합물 S01455

[0711]

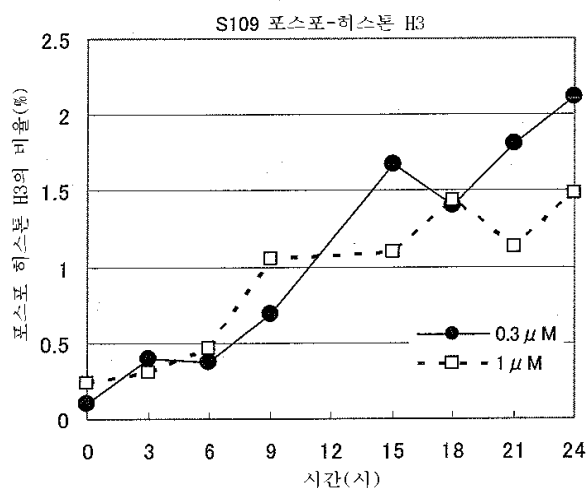
화합물 S01455의 합성 경로는 화합물 S00873과 유사하다.

## 도면

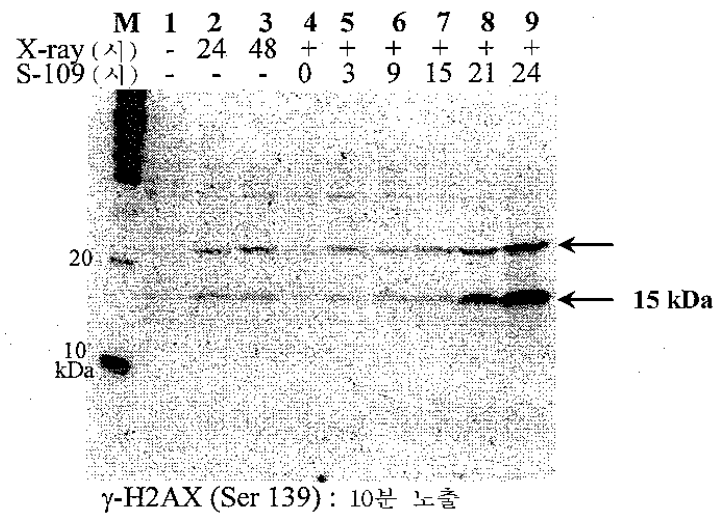
도면1



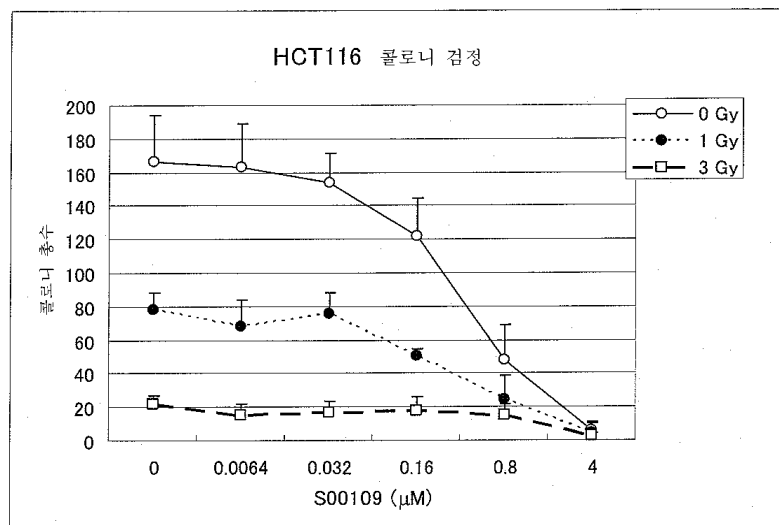
도면2



도면3

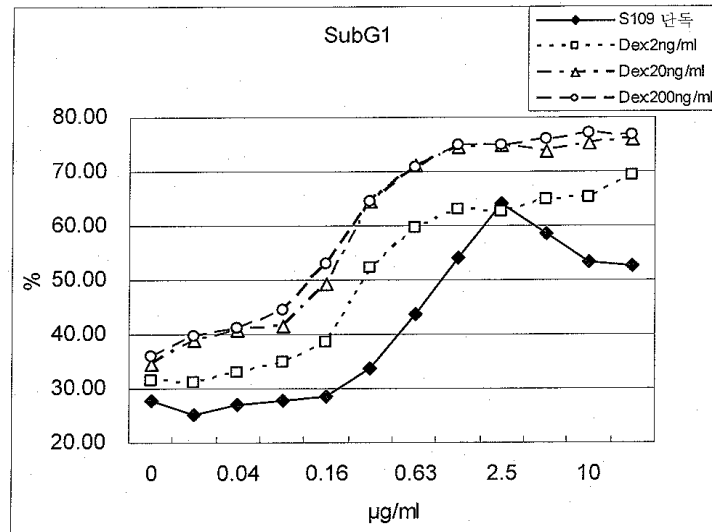


도면4

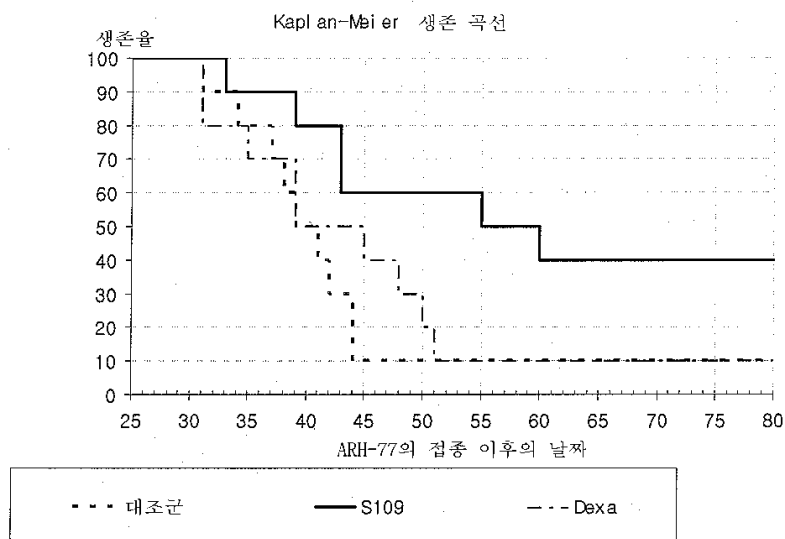




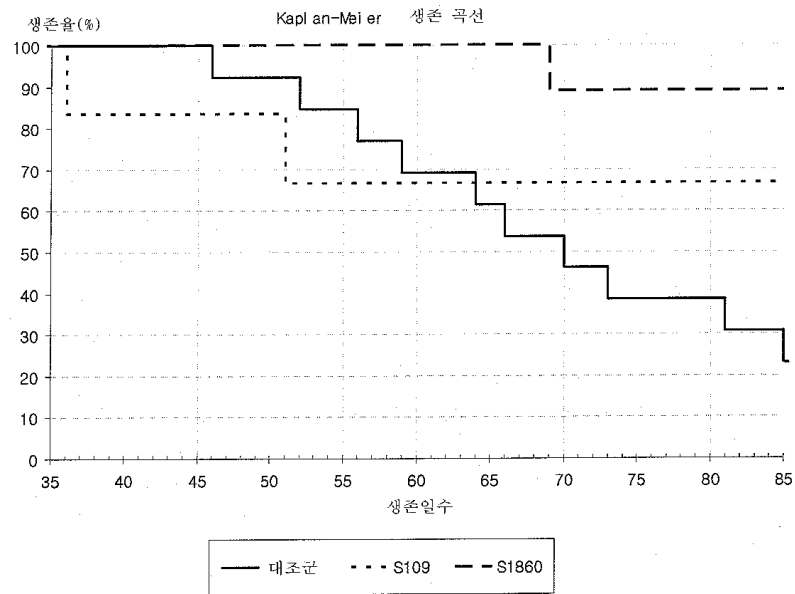
도면5



도면6



도면7



도면8

