(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월10일
(11) 등록번호 10-2831570
(24) 등록일자 2025년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7034670
(22) 출원일자(국제) 2019년05월03일
심사청구일자 2022년05월03일
(85) 번역문제출일자 2020년12월02일
(65) 공개번호 10-2021-0015833
(43) 공개일자 2021년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/030664
(87) 국제공개번호 WO 2019/213570
국제공개일자 2019년11월07일
(30) 우선권주장
62/667,412 2018년05월04일 미국(US)
62/815,251 2019년03월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008510726 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 34 항

(73) 특허권자
레미디 플랜, 인크.
미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 퀸스 오차드 로드 704 스위트 220
(72) 발명자
크리민스, 그레고리, 토마스
미국 20009 워싱턴 디씨 하버드 스트리트 엔더블유 1750 아파트먼트 7비
데 지저스 디아즈, 데니스, 알렉산드라
미국 20010 워싱턴 디씨 14티에이치 스트리트 엔더블유 3560 아파트먼트 124
부루스-알코르, 유시마
미국 20147 버지니아주 애슈번 헬릭스 드라이브 19805 #315
(74) 대리인
양영준, 이상남

심사관 : 방성철

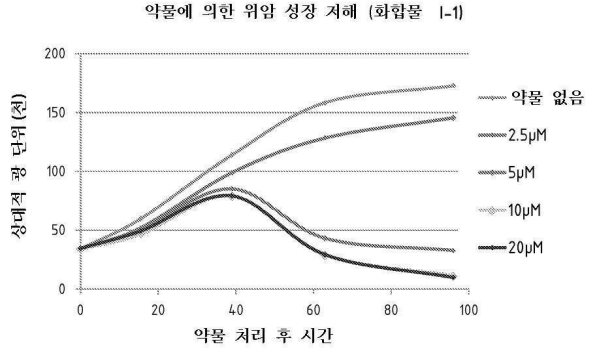
(54) 발명의 명칭 **암 줄기 세포를 표적화하는 암 치료**

(57) 요 약

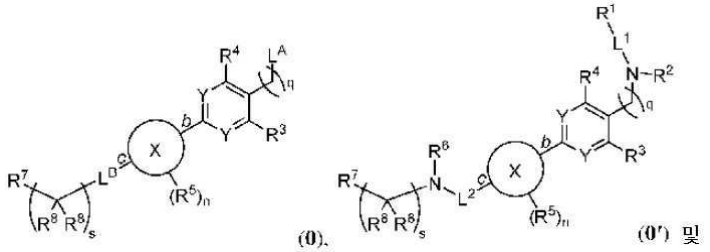
암 치료를 가능하게 하는, 예를 들어, 암 줄기 세포를 표적화하는 화합물, 방법, 조성물 및 키트가 개시된다. 일부 실시형태에서, 암은 결장직장암, 위암, 위장관 기질 종양, 난소암, 폐암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 또는 림프종이다. 일부 실시형태에서, 암은 간암, 자궁내막암, 백혈병 또는 다발성 골수종이다. 본 개시내용에서

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1

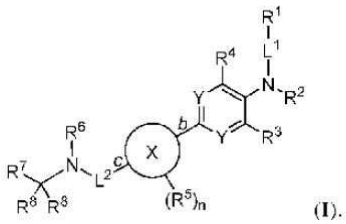


이용되는 화합물은 하기 화학식 (0), (0') 및 (I)을 갖는다:



(0),

(0') 및



(I).

(52) CPC특허분류
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 213/81 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)

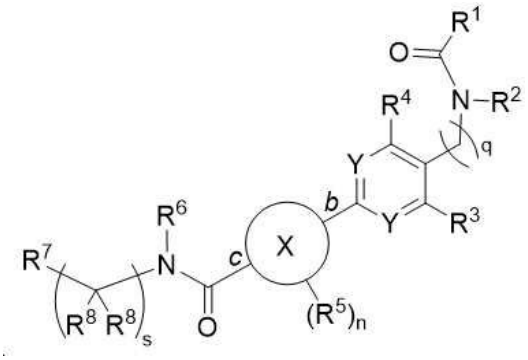
(56) 선행기술조사문헌
WO2007076055 A2*
WO2014145642 A2*
WO2015040424 A1*
WO2017009650 A1*
WO2017141036 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

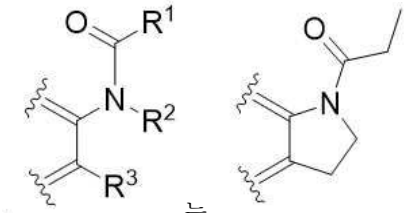
청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체:



식 중:



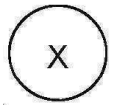
는 이고;

R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

q는 0이고;

Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;



는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 또는 피라진일이고;

결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않고;

각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

s는 1이고;

R^7은 치환 또는 비치환된 피리딘일, 치환 또는 비치환된 피리미딘일, 또는 치환 또는 비치환된 피리다진일이고;

R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

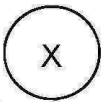
청구항 2

제1항에 있어서, R^4의 각각의 예는 수소인, 화합물.

청구항 3

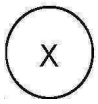
제1항에 있어서, R^4의 적어도 하나의 예는 할로겐, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 

는 페닐인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 

는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일인, 화합물.

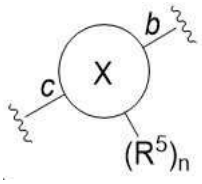
청구항 6

제1항에 있어서, 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 파라인, 화합물.

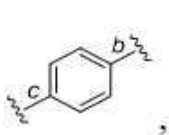
청구항 7

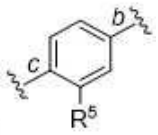
제1항에 있어서, 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타인, 화합물.

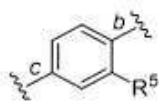
청구항 8

제1항에 있어서, 

는



,


또는


인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^5의 각각의 예는 수소인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^5의 적어도 하나의 예는 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^a$인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^6은 수소인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^6은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^7은 치환된 또는 비치환된 피리미딘일인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^7은 치환된 또는 비치환된 피리다진일인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R^7은 치환된 또는 비치환된 피리딘일인, 화합물.

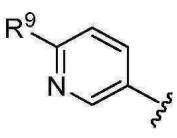
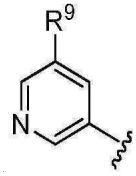
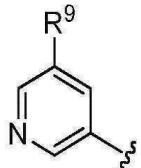
청구항 16

제1항에 있어서, R^7은 치환 또는 비치환된 3-피리딘일인, 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^7은 비치환된 3-피리딘일, 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R^7은  ,  ,  또는  이고, 여기서 R^9는 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$ 또는 -CN인, 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^8의 각각의 예는 수소인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R^8의 적어도 하나의 예는 할로겐, 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 21

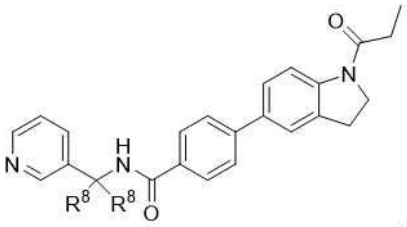
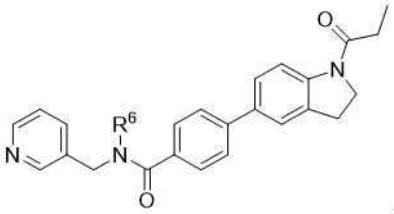
제18항에 있어서, R^9의 각각의 예는 수소인 화합물.

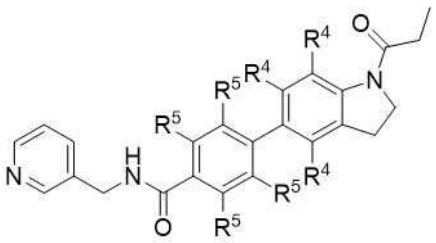
청구항 22

제18항에 있어서, R^9의 적어도 하나의 예는 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 $-OR^a$인, 화합물.

청구항 23

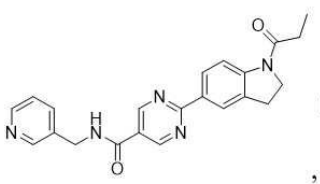
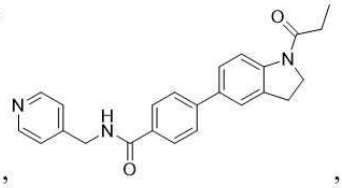
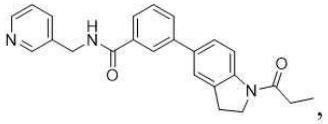
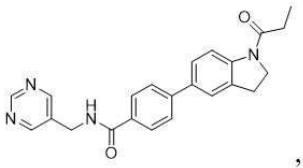
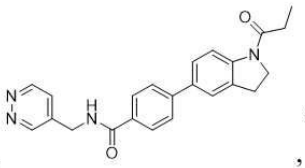
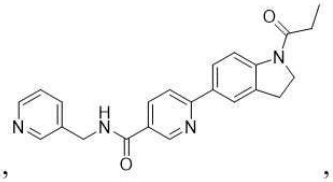
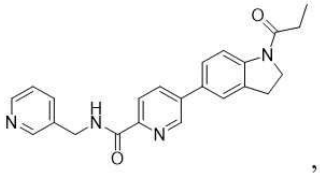
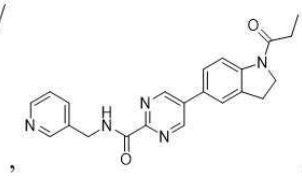
제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체인, 화합물.

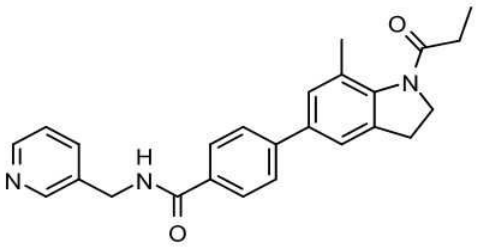

,

,

, 또는

.

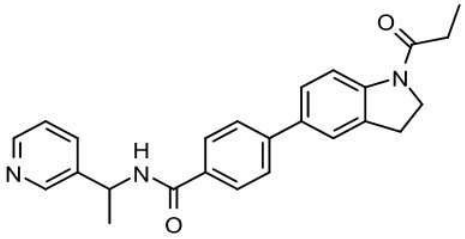
청구항 24

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체인, 화합물:

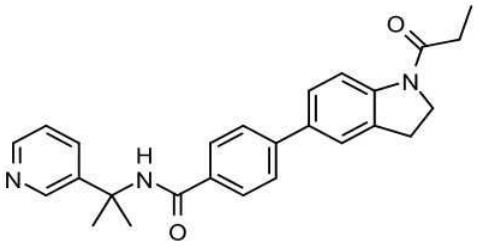

,

,

,

,

,

,

,

.



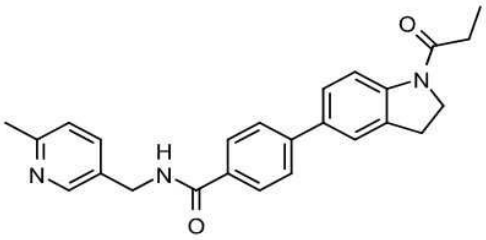
,



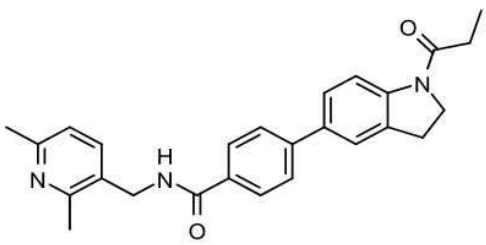
,



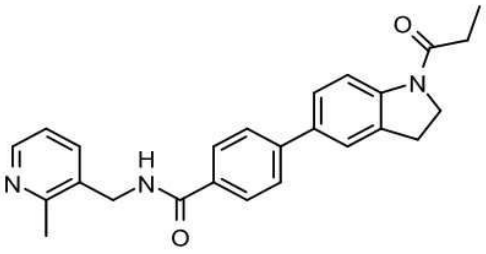
,



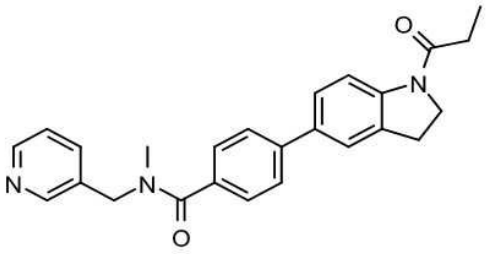
,



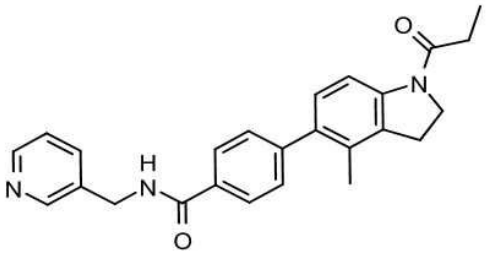
,



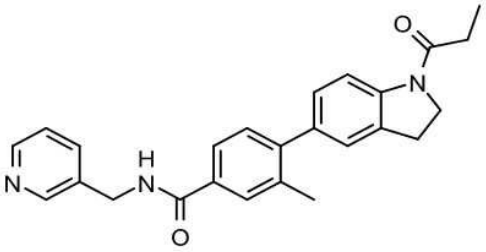
,



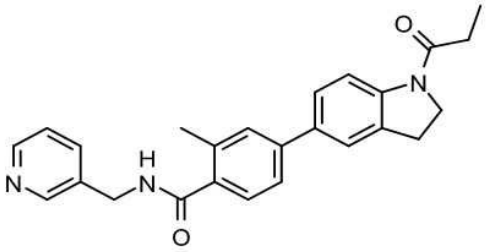
,



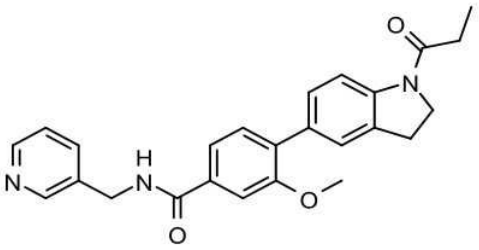
,



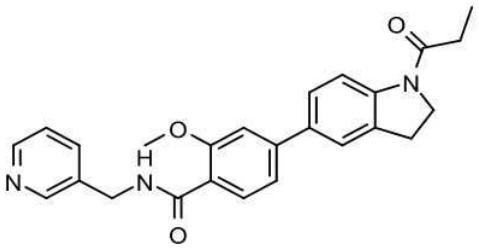
,



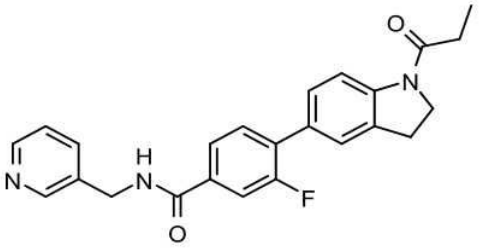
,



,



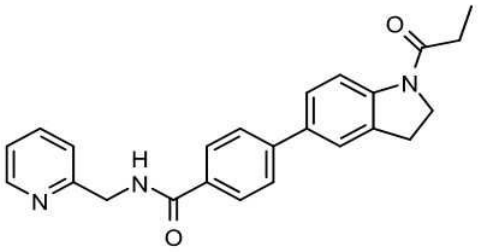
,



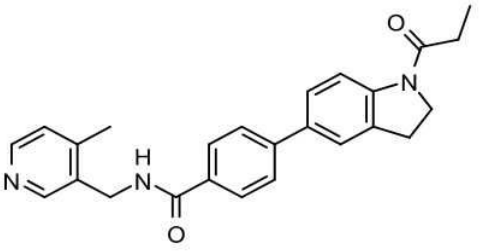
,



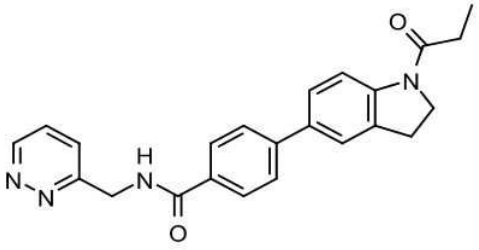
,



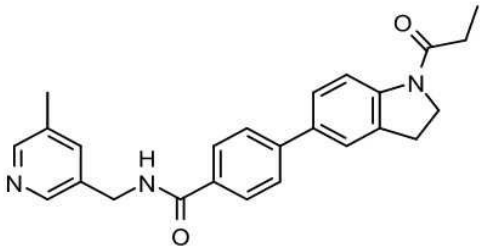
,



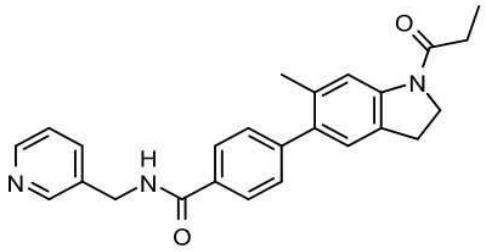
,



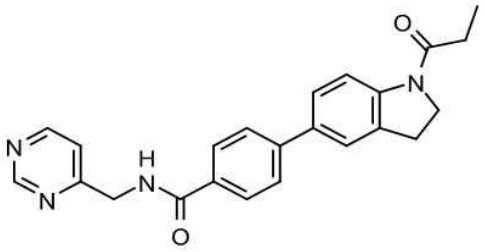
,



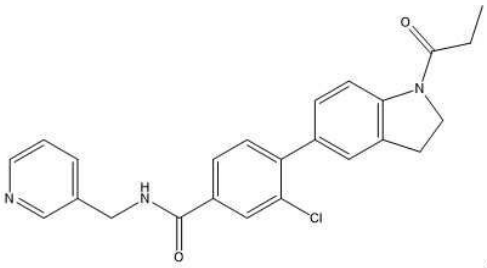
,



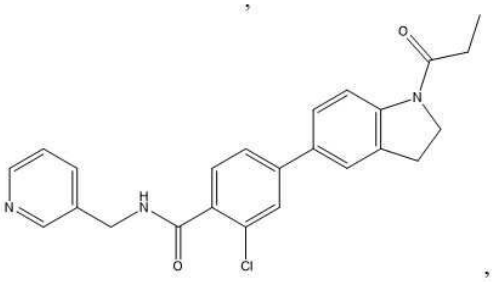
,



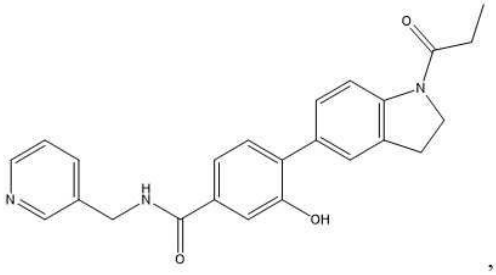
,



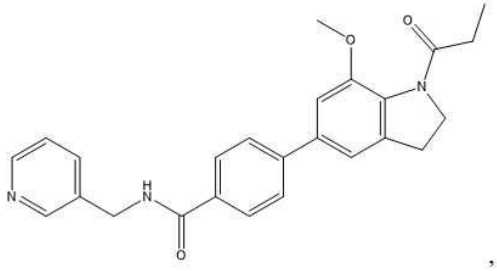
,



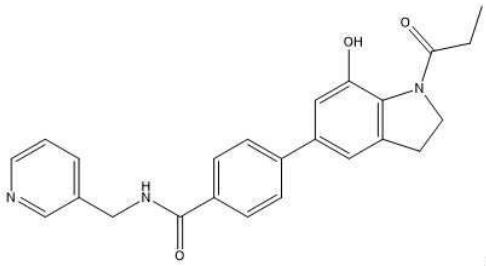
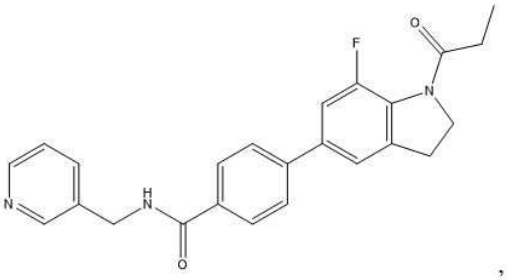
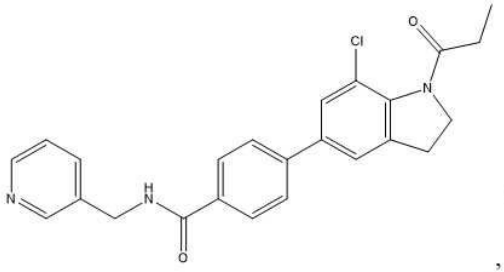
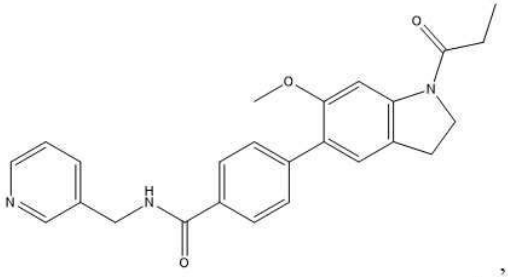
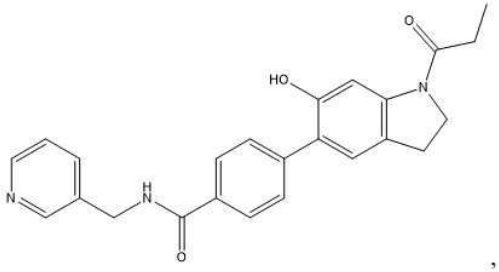
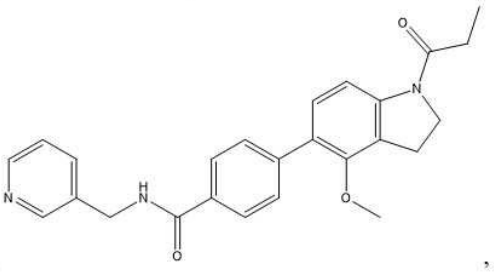
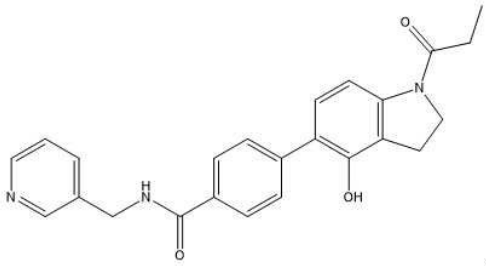
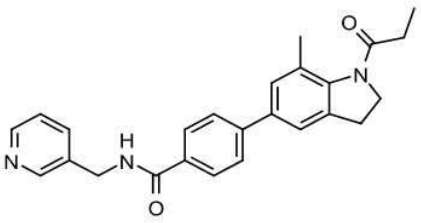
,

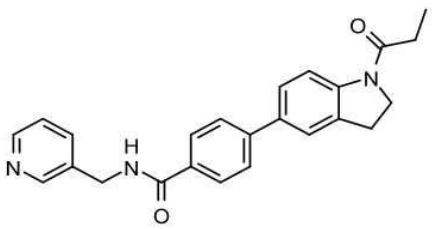


,

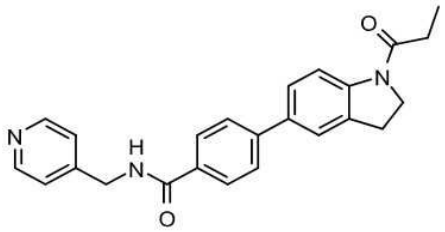


,

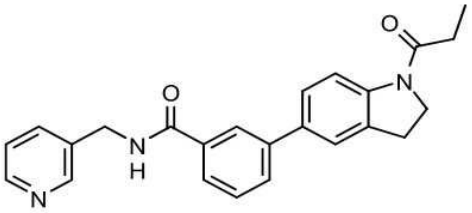

,

,

,

,

,

,

,

,



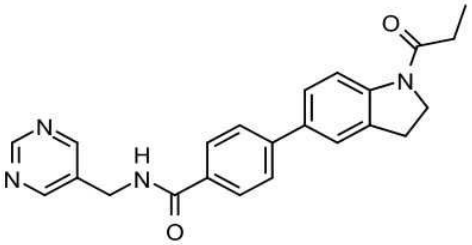
,



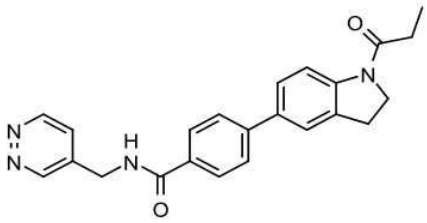
,



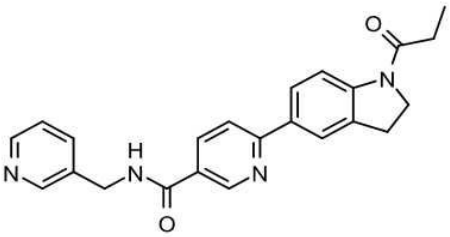
,



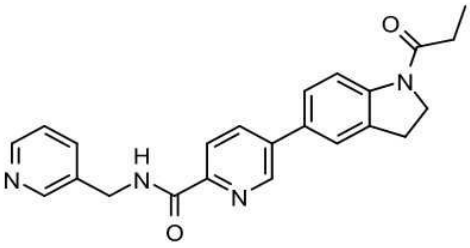
,



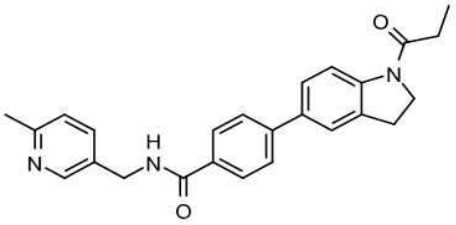
,



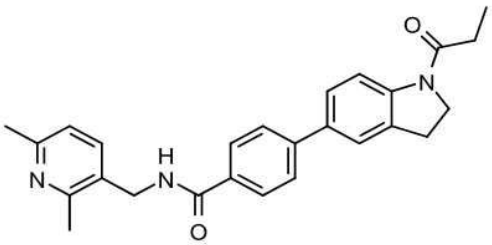
,



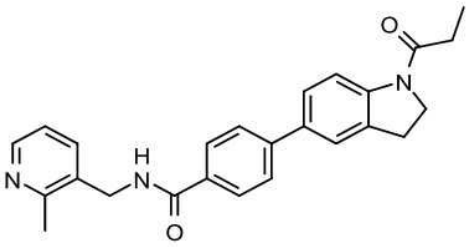
,



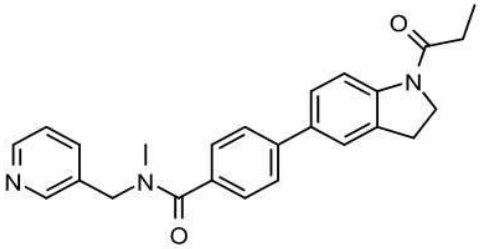
,



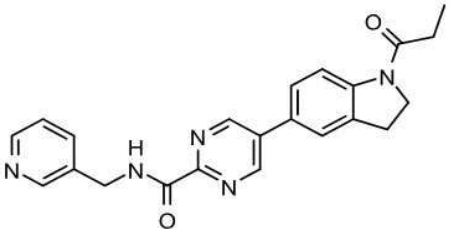
,



,



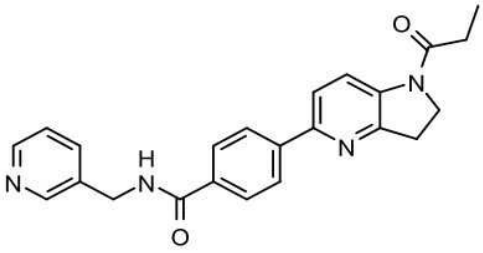
,



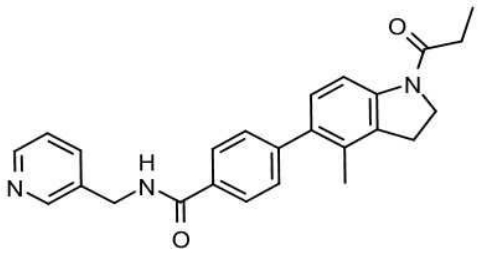
,



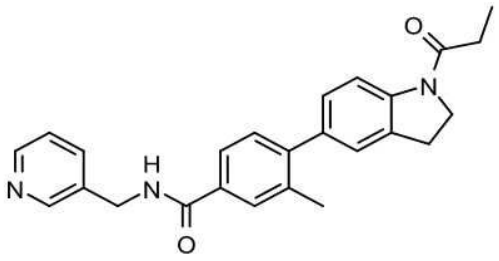
,



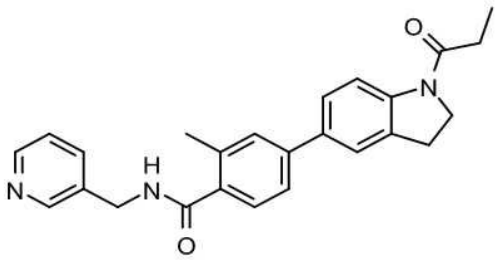
,



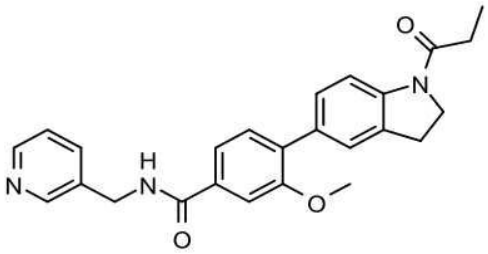
,



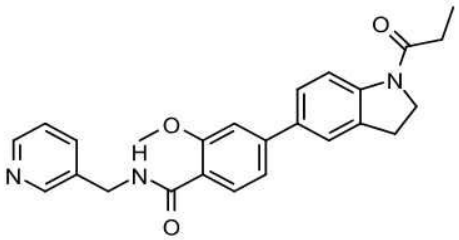
,



,



,



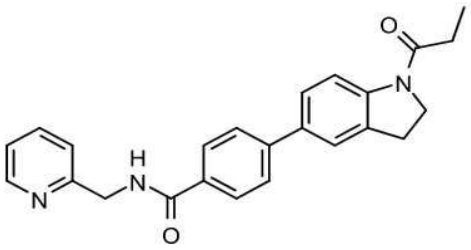
,



,

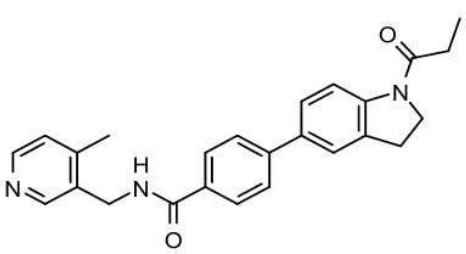
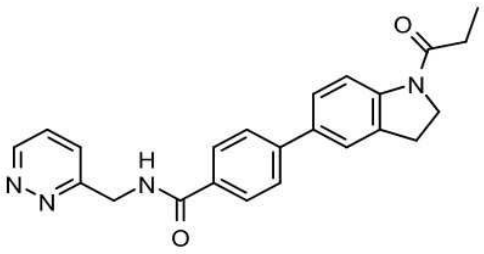
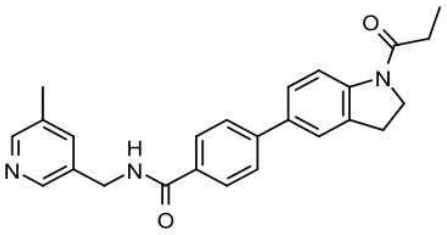
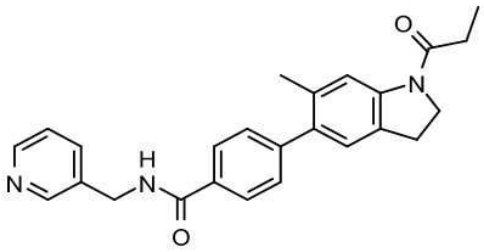
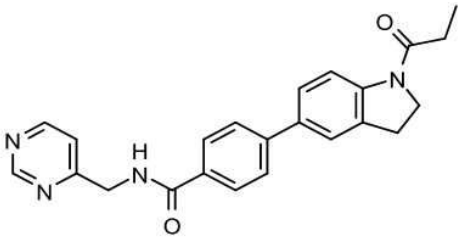
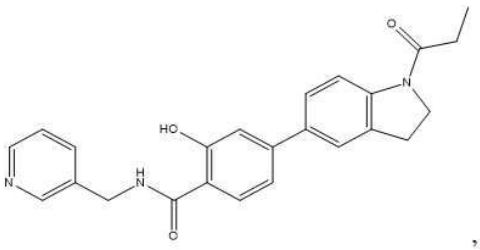
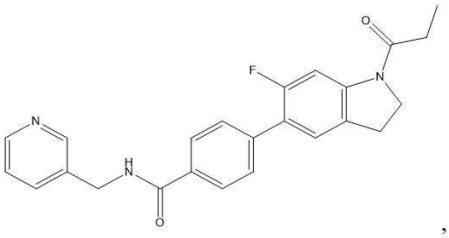
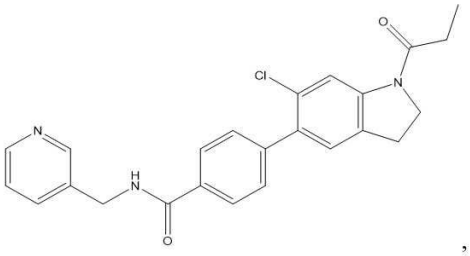
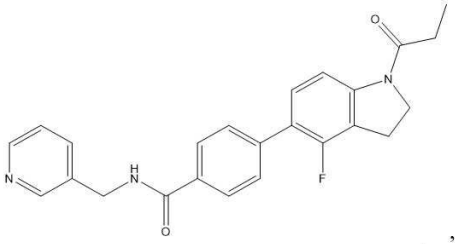
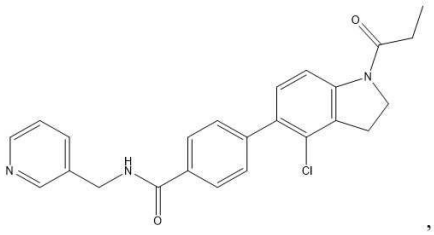
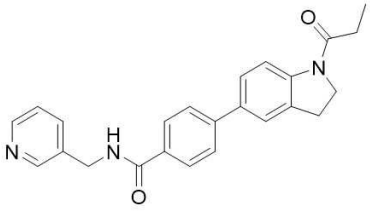


,



,

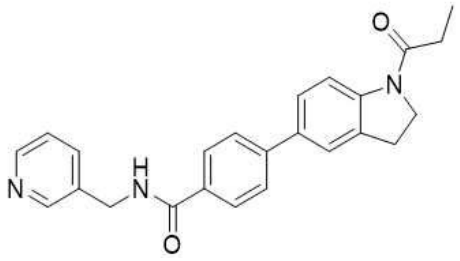
.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

또는
.

청구항 25

제1에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다

형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체인, 화합물:



.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 추가적인 약제학적 제제를 더 포함하고; 선택적으로 상기 추가적인 약제학적 제제는 화학치료제인, 약제학적 조성물.

청구항 29

대상체에서 암을 치료하기 위한, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,

(a) 상기 암은 암 줄기 세포를 포함하고/거나;

(b) 상기 암은

(i) 위암, 위장관 기질 종양, 난소암, 폐암, 유방암, 췌장암 또는 전립선암;

(ii) 위암 서브타입 GS 또는 위암 서브타입 CIN;

(iii) 결장직장암;

(iv) 결장직장암 서브타입 CMS2 또는 결장직장암 서브타입 CMS4;

(v) 고환암;

(vi) 간암 또는 자궁내막암;

(vii) 림프종;

(viii) B-세포 림프종 또는 거대 세포 면역모세포성 림프종;

(ix) 백혈병;

(x) 만성 골수구성 백혈병(CML) 또는 만성 림프구성 백혈병;

(xi) 급성 림프아구성 백혈병;

(xii) 다발성 골수종;

(xiii) 자궁암;

(xiv) 비호지킨 림프종;

(xv) 거대 B-세포 림프종;

(xvi) 버킷 B-세포 림프종;

(xvii) 급성 단핵구성 백혈병;

(xviii) 급성 림프구성 백혈병;

(xix) B-세포 급성 림프구성 백혈병;

(xx) B-세포 급성 림프아구성 백혈병;

(xxi) T-세포 급성 림프아구성 백혈병; 또는

(xxii) B-세포 골수종인,

약제학적 조성물.

청구항 31

세포에 접촉하기 위한, 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서,

(a) 상기 세포는 한 가지 이상의 배아 또는 다능성 특성을 특징으로 하고/하거나;

(b) 상기 세포는 암 줄기 세포, 배아 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포, 신경 줄기 세포, 또는 성인 줄기 세포이고/이거나;

(c) 상기 접촉은 세포의 한 가지 이상의 배아 특성을 감소시키고/거나;

(d) 상기 접촉은 시험관내 또는 생체외이고/이거나;

(e) 상기 접촉은 세포 생존도를 감소시키고/거나;

(f) 상기 접촉은 세포를 사멸시키는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 33

세포를 사멸시키기 위한, 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 동위원소 표지된 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서,

(a) 상기 세포는 한 가지 이상의 배아 특성을 특징으로 하고/거나;

(b) 상기 세포는 암 줄기 세포, 배아 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포, 신경 줄기 세포, 또는 성인 줄기 세포이고/거나;

(c) 상기 접촉은 상기 세포의 한 가지 이상의 배아 특성을 감소시키고/거나;

(d) 상기 접촉은 시험관내 또는 생체외인 것인,

약제학적 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

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

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e)) 하에서 2018년 5월 4일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/667,412호, 및 2019년 3월 7일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/815,251호의 우선권을 주장하며, 이들 기

초출원 각각은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 암은 편재되어 있으며, 의학적 진보에도 불구하고, 전세계에서 주된 사망 원인으로 남아있다. 2017년에, 1백 7십만건으로 추정되는 새로운 암 사례가 진단되었고, 600,000명의 사람이 이 질환으로 사망하였다.[1] 암은 전세계적으로 두 번째로 주된 사망 원인이며, 거의 6건의 사망 중 1건은 암으로 인한 것이다. 새로운 사례의 수는 다음 20년에 걸쳐 약 70%만큼 상승할 것으로 예상된다. 암의 경제적 영향은 상당하며, 증가하고 있다. 2010년에 암의 총 연간 경제적 비용은 대략 1조 1천 6백억 US 달러로 추정되었다.[2]

[0004] 암은 신체의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있는 거대한 질환 그룹에 대한 일반적 용어이다. 사용되는 다른 용어는 악성 종양 및 신생물이다. 암은 일반적으로 전암성 병변으로부터 악성 종양으로 진행하는 다단계 과정에서 정상 세포의 종양 세포로의 전환으로부터 생긴다. 암의 한 가지 규정되는 특징은 기본적 경계 이상으로 성장하고, 이어서, 신체의 인접한 부분을 침윤하고 다른 기관으로 확산될 수 있는 비정상 세포의 빠른 생성인데, 후자는 전이로서 지칭된다. 전이는 암으로부터의 주된 사망 원인이다. 암 사망의 가장 통상적인 원인은 폐, 간, 결장직장, 위 및 유방의 암이다.

[0005] 암 유형의 서브세트를 치료함에 있어서 일부 진행이 있었지만, 평균 암 사망률은 여전히 극도로 높으며, 진행중인 암 위기에서 전반적 개선은 거의 없다. 화학요법, 표적화 요법 및 면역요법을 포함하는 거의 모든 현대의 암 치료는 종양에서 가장 위험한 세포, 즉, 암 줄기 세포를 표적화하는 일 없이 종양을 줄이는 데 중점을 둔다. 암 줄기 세포는 신체 전체적으로 암 세포의 확산, 종양의 성장, 화학요법에 대한 암의 내성, 및 치료 또는 수술적 제거 후 종양의 재발을 초래한다.[3,4] 현재의 치료는 암 줄기 세포 집단을 표적화하지 않기 때문에, 이들은 내성이 있는 종양의 상승 및 지속된 암 확산을 빈번하게 야기한다.

발명의 내용

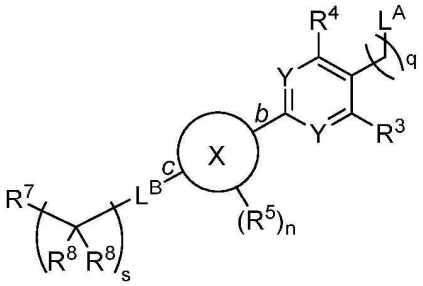
[0006] 암 줄기 세포의 발견은 종양학 및 배아 줄기 세포 생물학 분야를 합치는 기회를 제공한다.[5,6] 암을 이렇게 위험하게 만드는 것 - 암 성장, 확산 및 내성에 대한 기초를 형성하는 암 줄기 세포의 배아 특성 -을 표적화함으로써, 암 봉쇄 요법(cancer containment therapy)으로 불리는 전략을 통해 효과적이고 비독성인 요법의 개발이 달성될 수 있다. 종양 덩어리를 감소시키고 암 줄기 세포를 붕괴시킬 수 있는 요법은 암 치료에 혁명을 일으킬 것이다.[7]

[0007] 암 줄기 세포의 분화를 강제하고, 분화 및 발생 동안 배아 줄기 세포에 의해 사용되는 것과 동일한 경로인 전이에 필요한 신호 전달 경로를 저해하는 화합물이 본 명세서에 기재된다.[8,9] 이들 특성은 이들이 배아 줄기 세포에서만 일어나고 건강한 성인 조직에서는 일어나지 않기 때문에 안전하게 표적화될 수 있다.

[0008] 이들 화합물은 종양 성장을 감소시키고, 수명을 연장시키고, 전이 및 재발을 방지함에 있어서 전통적인 암 치료보다 더 효과적일 것이다. 그리고 배아 특성의 재활성화는 많은 종류의 종양에 의해 공유되는 특성이기 때문에, 암 봉쇄 요법은 결장, 위, 전립선, 고환 및 유방의 암을 포함하는 많은 상이한 암 유형에 유효한 것으로 예상된다.

[0009] 증식 질환, 양성, 신생물 및 암 치료를 가능하게 하는 화합물, 방법, 조성물, 용도 및 키트가 본 명세서에 개시된다.

[0010] 일 양상에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (0) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 가진다:

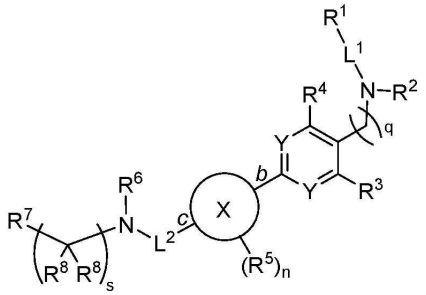


(0)

[0011]

[0012] 화학식 (0)에서 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다. 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (0)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공하되, 화학식 (0)에 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다.

[0013] 일 양상에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (0') 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 가진다:

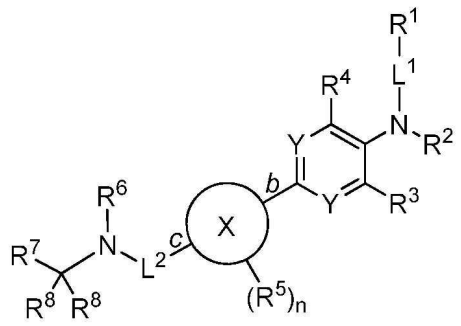


(0′)

[0014]

[0015] 화학식 (0')에서 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다. 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (0')의 화합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공하되, 화학식 (0')에 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다.

[0016] 일 양상에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식(I) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 가진다:



(I)

[0017]

[0018] 화학식(I)에서 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다. 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공하되, 화학식 (I)에 열거되는 변수는 본 명세서에 기재되는 바와 같다.

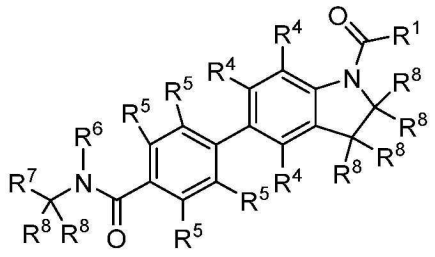
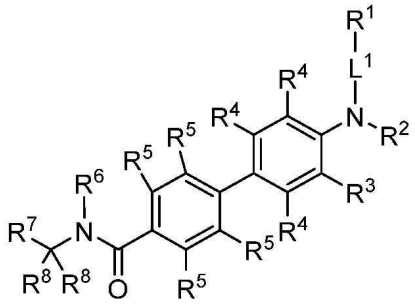
[0019] 특정 실시형태에서, 암은 암 줄기 세포를 포함한다. 특정 실시형태에서, 암은 암 줄기 세포를 수반하거나 이에 연관된다. 특정 실시형태에서, 암은 결장직장암, 위암, 위장관 기질 종양, 난소암, 폐암, 유방암, 췌장암, 고환암 또는 전립선암이다. 특정 실시형태에서, 암은 간암 또는 자궁내막암이다. 특정 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 특정 실시형태에서, 암은 림프종이다. 특정 실시형태에서, 암은 다발성 골수종이다. 특정 실시형태에서, 대

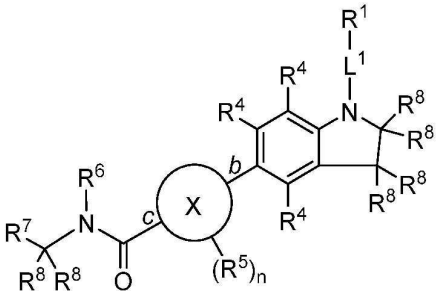
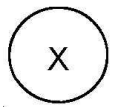
상체는 재생의료(regenerative medicine) 또는 요법이 필요하다.

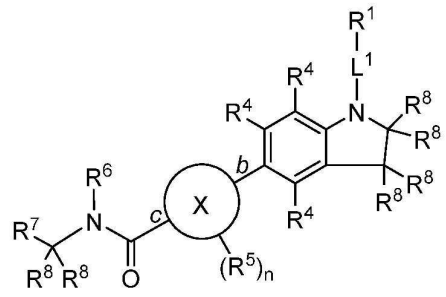
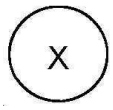
[0020] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 화학식 (0) 또는 (0'), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

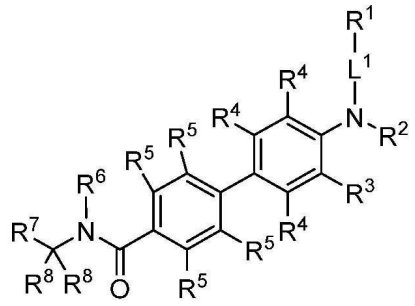
[0021] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 세포를 유효량의 화학식 (I), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법 및 용도를 제공한다.

[0022] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-A)를 가진다:

[0023]  **(I-A)**. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-B)을 가지며:  **(I-B)**, 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-C)를 가지며:

[0024]  **(I-C)**, 식 중,  는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-C)를 가지며:

[0025]  **(I-C)**, 식 중,  는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아제티딘일, -C≡C-, 또는  이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-D)를 가지며:

[0026]  **(I-D)**, 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그; 및 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 특정 실시형태에서, 조성물은 추가적인 약제학적 제제를 더 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그; 및 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 특정 실시형태에서, 조성물은 추가적인 약제학적 제제를 더 포함한다.

[0029] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그; 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물; 및 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 프로드러그 또는 약제학적 조성물을 이용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0030] 추가 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그; 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물; 및 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 프로드러그 또는 약제학적 조성물을 이용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0031] 본 발명의 특정 실시형태의 상세한 설명은 이하에 기재하는 바와 같은 특정 실시형태의 상세한 설명에 제시한다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 정의, 도면, 실시예 및 청구범위로부터 분명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 화합물 I-1이 위암에서 배아-유사 위 세포 집단을 고갈시켰다는 것을 도시한 도면.

도 2는 화합물 I-1이 위암 세포에서 *oct4* 발현을 감소시켰다는 것을 도시한 도면.

도 3은 화합물 I-1이 위암 세포에서 *nanog* 발현을 감소시켰다는 것을 도시한 도면.

도 4는 화합물 I-1이 건강한 간세포에서 독성을 나타내지 않는다는 것을 도시한 도면.

도 5는 화합물 I-1이 위암 세포의 성장을 저해하였다는 것을 도시한 도면.

도 6은 화합물 I-1의 시험관내 특성(예를 들어, 용해도, 마이크로솜 안정성 및 혈장 안정성)을 도시한 도면.

도 7은 마우스에서 화합물 I-1의 약물동태학을 도시한 도면.

도 8은 화합물 I-1의 마우스 내약성 결과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 정의

[0034] 편리함을 위해, 본원, 본 명세서, 실시예 및 첨부하는 청구범위에서 사용되는 특정 용어는 본 명세서에서 수집된다.

[0035] 문맥에 의해 달리 필요하지 않다면, 단수 용어는 복수를 포함하고, 복수의 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0036] "일부 실시형태에서"라는 말과 "특정 실시형태"라는 말은 상호 호환적으로 사용된다.

[0037] 다음의 정의는 본 출원 전체적으로 사용되는 더 일반적인 용어이다:

[0038] 단수의 용어는 문맥에서 달리 분명하게 나타내지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥에서 달리 분명하게 나타나지 않는 한 "및"을 포함하는 것으로 의도된다.

[0039] 실시예 이외에, 또는 달리 표시되는 경우에, 본 명세서에서 사용되는 성분 또는 반응 조건의 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 예에서 용어 "약"에 의해 변형되는 바와 같이 이해되어야 한다. "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 특성 또는 정확도를 제공하는 측정된 양의 허용 가능한 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로, 10% 이내, 또는 더 전형적으로는, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이내이다.

[0040] 구체적 작용기 및 화학적 용어의 정의는 이하에 더 상세하게 기재된다. 화학적 원소는 문헌[*Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed.]의 커버 내부의 CAS 버전 주기율표에 따라 확인되며, 구체적 작용기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기화학의 일반적 원칙뿐만 아니라 구체적 작용 모이어티 및 반응성은 문헌[*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0041] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서, 다양한 입체이성질체 형태, 예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 개개 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 비롯한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참조. 본 개시내용은 추가적으로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개개 이성질체로서, 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 화합물을 포함한다.

[0042] 화학식에서, 는 이에 바로 부착된 모이어티의 입체화학이 구체화되지 않는 경우에 단일 결합이고,  는 존재하지 않거나 또는 단일 결합이고,  또는 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0043] 달리 제공되지 않는 한, 본 명세서에 도시된 화학식은 동위원소적으로 풍부한 원자를 포함하지 않는 화합물 및 또한 동위원소적으로 풍부한 원자를 포함하는 화합물을 포함한다. 동위원소적으로 풍부한 원자를 포함하는 화합물은, 예를 들어, 생물학적 분석에서 분석 도구 및/또는 프로브로서 유용할 수 있다.

[0044] 용어 "지방족"은 포화 및 불포화된, 비방향족, 직쇄(즉, 비분지), 분지, 비환식 및 환식(즉, 탄소환식) 탄화수소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 지방족기는 하나 이상의 작용기(예를 들어, 할로, 예컨대 플루오린)로 선택적으로 치환된다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, "지방족"은 본 명세서에서 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다.

[0045] 다양한 값("범위")이 열거될 때, 범위 내의 각각의 값 및 하위 범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 달리 제공되지 않는 한, 범위는 범위의 2개의 종점에서의 값을 포함한다. 예를 들어, "1 내지 4의 정수"는 1, 2, 3 및 4를 지칭한다. 예를 들어 "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

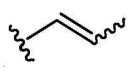
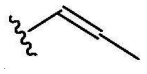
[0046] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C_{1-20} 알킬")을 지칭한

다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자("C_{1-12} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자("C_{1-10} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자("C_{1-9} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자("C_{1-8} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자("C_{1-7} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자("C_{1-6} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자("C_{1-5} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자("C_{1-4} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자("C_{1-3} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자("C_{1-2} 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자("C_1 알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알킬")를 가진다. C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), *n*-프로필(C_3), 아이소프로필(C_3), n-뷰틸(C_4), *tert*-뷰틸(C_4), *sec*-뷰틸(C_4), 아이소-뷰틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜탄일(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부탄일(C_5), 3차 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가적인 예는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 알킬기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 알킬")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 알킬"). 특정 실시형태에서, 알킬기는 비치환된 C_{1-12} 알킬(예를 들어, $-CH_3$ (Me), 비치환된 에틸(Et), 비치환된 프로필(Pr, 예를 들어, 비치환된 *n*-프로필 (*n*-Pr), 비치환된 아이소프로필(*i*-Pr)), 비치환된 뷰틸(Bu, 예를 들어, 비치환된 N-뷰틸(*n*-Bu), 비치환된 *tert*-뷰틸(*tert*-Bu 또는 *t*-Bu), 비치환된 *sec*-뷰틸(*sec*-Bu 또는 *s*-Bu), 비치환된 아이소뷰틸(*i*-Bu))이다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 치환된 C_{1-12} 알킬(예컨대 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$,$-CH_2CF_3$, 또는 벤질(Bn))이다. 알킬의 부착 지점은 단일 결합 (예를 들어, $-CH_3$에서와 같음), 이중 결합(예를 들어, $=CH_2$에서와 같음), 또는 삼중 결합(예를 들어, ≡CH에서와 같음)일 수 있다. 모이어티 $=CH_2$ 및 ≡CH는 또한 알킬이다.

[0047] 일부 실시형태에서, 알킬기는 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. "퍼할로알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 치환된 알킬기이되, 모든 수소 원자는 할로겐, 예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도로 독립적으로 대체된다. 일부 실시형태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자("C_{1-8} 퍼할로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자("C_{1-6} 퍼할로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자("C_{1-4} 퍼할로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자("C_{1-3} 퍼할로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자("C_{1-2} 퍼할로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 모든 수소 원자는 플루오로로 대체된다. 일부 실시형태에서, 모든 수소 원자는 클로로로 대체된다. 퍼할로알킬기의 예는 $-CF_3$,

[0048] $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$, $-CF_2Cl$ 등을 포함한다.

[0049] "알켄일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면, 2, 3 또는 4개의) 탄소-탄소 이중 결합을 갖거나, 삼중 결합이 없는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C_{2-20} 알켄일")을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 10개의 탄소 원자("C_{2-10} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 9개의 탄소 원자("C_{2-9} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 8개의 탄소 원자("C_{2-8} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 7개의 탄소 원자("C_{2-7} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 5개의 탄소 원자("C_{2-5} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 4개의 탄소 원자("C_{2-4} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 3개의 탄소 원자("C_{2-3} 알켄일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2개의 탄소 원자("C_2 알켄일")를 가진다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대 2-뷰텐일) 또는 말단(예컨대 1-뷰텐일에서)일 수 있다. C_{2-4} 알켄일기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-뷰텐일(C_4), 2-뷰텐일(C_4), 부타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 앞서 언급된

C_{2-4} 알켄일기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알켄일의 추가적인 예는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 알켄일기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 알켄일")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 알켄일"). 특정 실시형태에서,알켄일기는 비치환된 C_{2-10} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 치환된 C_{2-10} 알켄일이다. 알켄일기에서, 입체화학에 구체화되지 않은 C=C 이중 결합(예를 들어, $-CH=CHCH_3$,  , 또는 )은 (*E*)- 또는 (*Z*)-입체배치일 수 있다.

[0050] "알킨일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면, 2, 3 또는 4) 탄소-탄소 삼중 결합, 및 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C_{2-20} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 10개의 탄소 원자("C_{2-10} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 9개의 탄소 원자("C_{2-9} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 8개의 탄소 원자("C_{2-8} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 7개의 탄소 원자("C_{2-7} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 5개의 탄소 원자("C_{2-5} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 4개의 탄소 원자("C_{2-4} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 3개의 탄소 원자("C_{2-3} 알킨일")를 가진다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2개의 탄소 원자("C_2 알킨일")를 가진다. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부(예컨대 2-뷰틴일에서) 또는 말단(예컨대 1-뷰틴일에서)일 수 있다. C_{2-4} 알킨일기의 예는 에틴일(C_2), 1-프로핀일(C_3), 2-프로핀일(C_3), 1-뷰틴일(C_4), 2-뷰틴일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 앞서 언급된 C_{2-4} 알킨일기뿐만 아니라 펜틴일(C_5), 헥신일(C_6) 등을 포함한다. 알킨일의 추가적인 예는 헵틴일(C_7), 옥틴일(C_8) 등을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 알킨일기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 알킨일")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 알킨일"). 특정 실시형태에서, 알킨일기는 비치환된 C_{2-10} 알킨일이다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 치환된 C_{2-10} 알킨일이다.

[0051] "카보사이클릴" 또는 "탄소환식"은 비-방향족 고리계에서 3 내지 13개의 고리 탄소 원자("C_{3-13} 카보사이클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환식 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자("C_{3-8} 카보사이클릴")를 가진다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자("C_{3-7} 카보사이클릴")를 가진다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{3-6} 카보사이클릴")를 가진다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{5-10} 카보사이클릴")를 가진다. 예시적인 C_{3-6} 카보사이클릴기는 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로뷰틸(C_4), 사이클로뷰텐일(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜텐일(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카보사이클릴기는 앞서 언급된 C_{3-6} 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵탄일(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카보사이클릴기는 앞서 언급된 C_{3-8} 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노넨일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈렌일(C_{10}), 스피로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함한다. 앞서 언급한 예를 예시함에 따라, 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 단환식("단환식 카보사이클릴")이거나 또는 축합, 브리지 또는 스피로 고리계, 예컨대 이환식 시스템("이환식 카보사이클릴")을 함유한다. 카보사이클릴은 포화될 수 있고, 포화 카보사이클릴은 "사이클로알킬"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 사이클로알킬")를 갖는 단환식, 포화 카보사이클릴 기이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자("C_{3-8} 사이클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{3-6} 사이

클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{5-6} 사이클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{5-10} 사이클로알킬")를 가진다. C_{5-6} 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함한다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예는 앞서 언급된 C_{5-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로뷰틸(C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예는 앞서 언급된 C_{3-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 사이클로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 사이클로알킬") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 사이클로알킬"). 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 카보사이클릴은 부분적으로 불포화일 수 있다. 카보사이클릴은 방향족 또는 헤테로방향족이 아닌 탄소환식 고리계의 모든 고리에서 0, 1개 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면 2, 3 또는 4개의) C=C 이중 결합을 포함할 수 있다. 탄소환식 고리에서 하나 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면 2 또는 3개) C=C 이중 결합을 포함하는 카보사이클릴은 "사이클로알켄일"로서 지칭된다. 탄소환식 고리에서 하나 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면 2 또는 3개) C≡C 삼중 결합을 포함하는 카보사이클릴은 "사이클로알킨일"로서 지칭된다. 카보사이클릴은 아릴을 포함한다. "카보사이클릴"은 또한, 상기 정의한 바와 같은 카보사이클릴이 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 함께 축합되되, 부착 지점은 카보사이클릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 탄소의 수는 탄소환식 고리계에서 탄소의 수를 계속해서 표기하는, 고리계를 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 카보사이클릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 카보사이클릴")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 카보사이클릴"). 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 비치환된 C_{3-10} 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 치환된 C_{3-10} 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 및 단환식이다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴은 치환 또는 비치환된, 5- 내지 13-원, 및 이환식이다.

[0052] 일부 실시형태에서, "카보사이클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 사이클로알킬")를 갖는 단환식, 포화 카보사이클릴 기이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자("C_{3-8} 사이클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{3-6} 사이클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{5-6} 사이클로알킬")를 가진다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{5-10} 사이클로알킬")를 가진다. C_{5-6} 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함한다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예는 앞서 언급된 C_{5-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로뷰틸(C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예는 앞서 언급된 C_{3-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 사이클로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 사이클로알킬") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 사이클로알킬"). 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0053] "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 13-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭하되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황("3 내지 10원 헤테로사이클릴")으로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 원자가가 허용된다면 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식("단환식 헤테로사이클릴") 또는 축합, 브리지 또는 스피로 고리계, 예컨대 이환식 시스템("이환식 헤테로사이클릴") 중 하나일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 포화일 수 있거나, 부분적으로 불포화일 수 있다. 헤테로사이클릴은 방향족 또는 헤테로방향족이 아닌 복소환식 고리계의 모든 고리에서 0, 1개 이상의(예를 들어, 원자가가 허용된다면 2, 3 또는 4개의) 이중 결합을 포함할 수 있다. 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴기는 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로사이클릴 이환식 고리계는 고리 중 하나 또는 둘 다에서 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한, 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 카보사이클릴기와 축합되되, 부착지점은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 또는 고리계 상에 있고, 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 고리는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 축합되며, 부착 지점은 헤테로사이클릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 고리원의 수는 헤테로사이클릴 고리계에서 고리원의 수를 계속해서 표기하는, 고리계를 포함한다. 달리 구체화되지 않는

한, 헤테로사이클릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 헤테로사이클릴")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로사이클릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 비치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 및 단환식이다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환된, 5- 내지 13-원, 및 이환식이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 비-방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 10 원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 비-방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 8 원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 비-방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 6 원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 가진다.

[0055] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴기는 아지리딘일, 옥시란일 또는 티란일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴기는 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는 다이옥솔란일, 옥사설퓨란일, 다이설퓨란일, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는 피페라진일, 몰폴린일, 다이티안일 및 다이옥산일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는 트라이아진안일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴기는 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴기는 아조칸일, 옥세칸일 및 티오칸일을 포함한다. C_6 아릴 고리에 축합된 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기(본 명세서에서 5,6-이환식 복소환식 고리로도 지칭됨)는 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 벤조옥사졸린오일 등을 포함한다. 아릴 고리에 축합된 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기(본 명세서에서 6,6-이환식 복소환식 고리로도 지칭됨)는 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등을 포함한다.

[0056] "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리계(예를 들어, 환식 어레이에 공유된 6, 10 또는 14π 전자)의 라디칼("C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자("C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐)를 가진다. 일부 실시형태에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자("C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸)를 가진다. 일부 실시형태에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자("C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실)를 가진다. "아릴"은 또한, 상기 정의한 바와 같은 아릴 고리가 하나 이상의 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기에 축합되되, 라디칼 또는 부착지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계에서의 탄소 원자 수를 계속해서 표기하는, 고리계를 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 아릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 아릴")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 아릴"). 특정 실시형태에서, 아릴기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시형태에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0057] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리계의 라디칼(예를 들어, 환식 어레이에 공유된 6 또는 10π 전자를 가짐)을 지칭하되, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 원자가가 허용된다면 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 고리 중 하나 또는 둘 다에서 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은, 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 카보사이클릴 또는 헤

테로사이클릴기에 축합되되, 부착지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 고리 구성원의 수는 헤테로아릴 고리계에서의 고리 구성원의 수를 계속해서 표기하는, 고리계를 포함한다. "헤테로아릴"은 또한, 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴기에 축합되되, 부착지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 고리 구성원의 수는 축합된(아릴/헤테로아릴) 고리계에서의 고리 구성원의 수를 표기하는, 고리계를 포함한다. 이환식 헤테로아릴기는, 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않으며(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등), 부착지점이 어느 하나의 고리 상에, 예를 들어, 헤테로원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있는 것이다.

[0058] 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5 내지 10원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5 내지 8원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 방향족 고리계이되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5 내지 6원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 가진다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 가진다. 달리 구체화되지 않는 한, 헤테로아릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 예를 들어, 비치환("비치환된 헤테로아릴")이거나 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5 내지 14원 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5 내지 14원의 헤테로아릴이다.

[0059] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 피롤릴, 퓨란일 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴 및 아이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 및 티아다이아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 피리딘일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 피리다진일, 피리미딘일, 및 피라진일을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 각각 트라이아진일 및 테트라진일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는 아제핀일, 옥세핀일 및 티에핀일을 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조티오페닐, 아이소벤조티오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈티아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는 나프티리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신노린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일 및 퀴나졸린일을 포함한다.

[0060] "부분적으로 불포화된"은 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 불포화의 다수 부위를 갖는 고리를 포괄하는 것으로 의도되지만, 본 명세서에 정의되는 바와 같은 방향족기(예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴기)를 포함하는 것으로는 의도되지 않는다. 마찬가지로, "포화된"은 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는, 즉 모두 단일 결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 지방족, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환된다(예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알켄일, "치환된" 또는 "비치환된" 알킨일, "치환된" 또는 "비치환된" 카보사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "선택적으로"가 앞에 있든 없든, 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)가 허용 가능한 치환체, 예를 들어, 치환 시, 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응과 같이 자발적으로 전환을 겪지 않는 화합물을 야기하는 치환체로 대체되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환체를 가지고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 치환될 때, 치환체는 각각의 위치에서 동일 또는 상이하다. 달리 제공되지 않는 한, 다환식 고리는 다환식 고리의 단환식 고리 중 어느 하나의 임의의 치환 가능한 위치 상에 있을

수 있다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체, 안정한 화합물의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체에 의한 치환을 포함하는 것으로 상정된다. 본 개시내용은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 그리고 모든 이러한 조합을 상정한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환체일 수 있다.

[0062] 예시적인 탄소 원자 치환체는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴을 포함하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고; X^-는 반대이온이며;

[0063] 또는 탄소 원자 상의 2개의 제미널(geminal) 수소는 =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$ 기로 대체되고;

[0064] R^{aa}의 각각의 예는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 결합되어 3 내지 14원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되며;

[0065] R^{bb}의 각각의 예는 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10}알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 결합되어 3 내지 14원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되며; X^-는 반대이온이고;

[0066] R^{cc}의 각각의 예는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10}

알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3 내지 14원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0067] R^{dd}의 각각의 예는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되거나, 또는 2개의 제미날 R^{dd} 치환체는 결합되어 =O 또는 =S를 형성하고; X^-는 반대이온이며;

[0068] R^{ee}의 각각의 예는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6} 알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원 헤테로사이클릴 및 3 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되고;

[0069] R^{ff}의 각각의 예는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 결합되어 3 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되며; 그리고

[0070] R^{gg}의 각각의 예는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_3{}^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)_2{}^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬$)\ {}^+X^-$, $-NH_3{}^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬$)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)(\ C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)C(=O)(\ C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)(OC_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 5 내지 10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 제미날 R^{gg} 치환체는 결합되어 =O 또는 =S를 형성하고; X^-는 반대이온이다.

[0071] 특정 실시형태에서, 탄소 원자 치환체는 독립적으로 할로겐, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, -CN, -SCN, $-NO_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 또는 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$이다. 특정 실시형태에서, 탄소 원자 치환체는 독립적으로 할로겐, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환된) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, -CN, -SCN, $-NO_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, 또는 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$이되, R^{aa}는 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기, 또는 황 원자에 부착될 때 황 보호기(예를 들어, 아세트아미도메틸, t-Bu, 3-나이트로-2-피리딘 설펜일, 2-피리딘-설펜일, 또는 트라이페닐메틸)이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 탄소 원자 치환체는 독립적으로 할로겐, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, -CN, -SCN 또는 $-NO_2$이다. 특정 실시형태에서, 탄소 원자 치환체는 독립적으로 할로겐, 치환된(예를 들어, 하나 이상의 할로겐 모이어티로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{aa}$, $-SR^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, -CN, -SCN 또는 $-NO_2$이되, R^{aa}는 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 황 원자에 부착될 때 황 보호기 (예를 들어, 아세트아미도메틸, t-Bu, 3-나이트로-2-피리딘 설펜일, 2-피리딘-설펜일, 또는 트라이페닐메틸)이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다.

[0072] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자적 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 연관된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가일 수 있다(즉, 하나의 형식적 음전하를 포함). 음이온성 반대이온은 또한 다가(즉, 하나 초과의 형식적 음전하), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대이온은 할로겐화물 이온(예를 들어, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HCO_3^-, HSO_4^-, 설포네이트 이온(예를 들어, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캄퍼 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트, 에탄-1-설폰산-2-설포네이트 등), 카복실레이트 이온(예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^-, PF_4^-, PF_6^-, AsF_6^-, SbF_6^-, $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^-, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, 및 카보란 음이온(예를 들어, $CB_{11}H_{12}^-$ 또는 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO_3^{2-}, HPO_4^{2-}, PO_4^{3-}, $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-}, $S_2O_3^{2-}$, 카복실레이트 음이온(예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말리에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 석시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파테이트, 글루타메이트 등) 및 카보란을 포함한다.

[0073] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린(플루오로, -F), 염소(클로로, -Cl), 브로민(브로모, -Br) 또는 아이오딘(아이오도, -I)을 지칭한다.

[0074] 질소 원자는 원자가가 허용된다면 치환되거나 또는 비치환될 수 있고, 1차, 2차, 3차 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환체는 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10}알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원 헤테로

사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴을 포함하거나, 또는N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3 내지 14원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다.

[0075] 특정 실시형태에서, 질소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 질소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 질소 보호기이되, R^{aa}는 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 질소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 질소 보호기이다.

[0076] 특정 실시형태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 질소 보호기(또한 아미노 보호기로서 지칭됨)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬(예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원 헤테로아릴기를 포함하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되며, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0077] 아마이드 질소 보호기(예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 폼아마이드, 아세트아마이드, 클로로아세트아마이드, 트라이클로로아세트아마이드, 트라이플루오로아세트아마이드, 페닐아세트아마이드, 3-페닐프로판아마이드, 피콜린아마이드, 3-피리딜카복스아마이드, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아마이드, *p*-페닐벤즈아마이드, *o*-나이트로페닐아세트아마이드, *o*-나이트로페녹시아세트아마이드, 아세토아세트아마이드, (*N'*-다이티오벤질옥시아실아미노)아세트아마이드, 3-(*p*-하이드록시페닐)프로판아마이드, 3-(*o*-나이트로페닐)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-나이트로페녹시)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아마이드, 4-클로로부탄아마이드, 3-메틸-3-나이트로부탄아마이드, *o*-나이트로신남아마이드, *N*-아세틸메티오닌, *o*-나이트로벤즈아마이드 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아마이드를 포함한다.

[0078] 카바메이트 질소 보호기(예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트, 9-플루오렌일메틸 카바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오렌일메틸 카바메이트, 9-(2,7-다이브로모)플루오로엔일메틸 카바메이트, 2,7-다이-*t*-뷰틸-[9-(10,10-다이옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티오잔틸)]메틸 카바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시펜아실 카바메이트(Phenoc), 2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(Troc), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트(Adpoc), 1,1-다이메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸 카바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸 카바메이트(Bpoc), 1-(3,5-다이-*t*-뷰틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트(*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트(Pyoc), 2-(*N,N*-다이사이클로헥실카복스아미도)에틸 카바메이트, *t*-뷰틸 카바메이트(BOC), 1-아다만틸 카바메이트(Adoc), 비닐 카바메이트(Voc), 알릴 카바메이트(Alloc), 1-아이소프로필알릴 카바메이트(Ipaoc), 신나밀 카바메이트(Coc), 4-나이트로신나밀 카바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, *N*-하이드록시피페리딘일 카바메이트, 알킬다이티오 카바메이트, 벤질 카바메이트(Cbz), *p*-메톡시벤질 카바메이트(Moz), *p*-나이트로벤질 카바메이트, *p*-브로모벤질 카바메이트, *p*-클로로벤질 카바메이트, 2,4-다이클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설핀일벤질 카바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카바메이트, 다이페닐메틸 카바메이트,

2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설폰일에틸 카바메이트, 2-(*p*-톨루엔설폰일)에틸 카바메이트, [2-(1,3-다이티안일)]메틸 카바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카바메이트(Mtpc), 2,4-다이메틸티오페닐 카바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카바메이트(Peoc), 2-트라이페닐포스포니오아이소프로필 카바메이트(Ppoc), 1,1-다이메틸-2-사이아노에틸 카바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카바메이트, *p*-(다이하이드록시보릴)벤질 카바메이트, 5-벤즈아이소옥사졸릴메틸 카바메이트, 2-(트라이플루오로메틸)-6-크로몬일메틸 카바메이트(Tcroc), *m*-나이트로페닐 카바메이트, 3,5-다이메톡시벤질 카바메이트, *o*-나이트로벤질 카바메이트, 3,4-다이메톡시-6-나이트로벤질 카바메이트, 페닐(*o*-나이트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-아밀 카바메이트, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-사이아노벤질 카바메이트, 사이클로뷰틸 카바메이트, 사이클로헥실 카바메이트, 사이클로펜틸 카바메이트, 사이클로프로필메틸 카바메이트, *p*-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-다이메톡시아실비닐 카바메이트, *o*-(*N,N*-다이메틸카복스아미도)벤질 카바메이트, 1,1-다이메틸-3-(*N,N*-다이메틸카복스아미도)프로필 카바메이트, 1,1-다이메틸프로핀일 카바메이트, 다이(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-퓨란일메틸 카바메이트, 2-아이오도에틸 카바메이트, 아이소보릴 카바메이트, 아이소뷰틸 카바메이트, 아이소니코틴일 카바메이트, *p*-(*p'*-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸사이클로뷰틸 카바메이트, 1-메틸사이클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-다이메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-트라이-*t*-뷰틸페닐 카바메이트, 4-(트라이메틸암모늄)벤질 카바메이트 및 2,4,6-트라이메틸벤질 카바메이트를 포함한다.

[0079] 설폰아마이드 질소 보호기(예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔설폰아마이드(Ts), 벤젠설폰아마이드, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mtr), 2,4,6-트라이메톡시벤젠설폰아마이드(Mtb), 2,6-다이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mte), 4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mbs), 2,4,6-트라이메틸벤젠설폰아마이드(Mts), 2,6-다이메톡시-4-메틸벤젠설폰아마이드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설폰아마이드(Pmc), 메탄설폰아마이드(Ms), β-트라이메틸실릴에탄설폰아마이드(SES), 9-안트라센설폰아마이드, 4-(4',8'-다이메톡시나프틸메틸)벤젠설폰아마이드(DNMBS), 벤질설폰아마이드, 트라이플루오로메틸설폰아마이드 및 펜아실설폰아마이드를 포함한다.

[0080] 다른 질소 보호기는 페노티아진일-(10)-아실 유도체, *N'*-p-톨루엔설폰일아미노아실 유도체, *N'*-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-다이페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-다이티아석신이미드(Dts), *N*-2,3-다이페닐말레이미드, *N*-2,5-다이메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸다이실릴아자사이클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환된 1,3-다이메틸-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-다이벤질-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-다이나이트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴아민, N-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), *N*-3-아세톡시프로필아민, *N*-(1-아이소프로필-4-나이트로-2-옥소-3-피롤린-3-일) 아민, 4차 암모늄염, *N*-벤질아민, *N*-다이(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-다이벤조수베릴아민, N-트라이페닐메틸아민(Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아민(MMTr), N-9-페닐플루오렌일아민(PhF), *N*-2,7-다이클로로-9-플루오렌일메틸렌아민, *N*-페로센일메틸아미노(Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥사이드, *N*-1,1-다이메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-p-메톡시벤질리덴아민, *N*-다이페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, *N*-(*N',N'*-다이메틸아미노메틸렌)아민, *N,N'*-아이소프로필리덴다이아민, *N*-p-나이트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-사이클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-다이메틸-3-옥소-1-사이클로헥센일)아민, *N*-보란 유도체, *N*-다이페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리 킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-나이트로아민, *N*-나이트로소아민, 아민 *N*-옥사이드, 다이페닐포스핀아마이드(Dpp), 다이메틸티오포스핀아마이드(Mpt), 다이페닐티오포스핀아마이드(Ppt), 다이알킬 포스포르아미데이트, 다이벤질 포스포르아미데이트, 다이페닐 포스포르아미데이트, 벤젠설펜아마이드, o-나이트로벤젠설펜아마이드(Nps), 2,4-다이나이트로벤젠설펜아마이드, 펜타클로로벤젠설펜아마이드, 2-나이트로-4-메톡시벤젠설펜아마이드, 트라이페닐메틸설펜아마이드 및 3-나이트로피리딘설펜아마이드(Npy)를 포함한다.

[0081] 특정 실시형태에서, 질소 보호기는 Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트라이플루오로아세틸, 트라이페닐메틸, 아세틸 또는 Ts이다.

[0082] 특정 실시형태에서, 산소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 산소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 산소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환

된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 질소 보호기이되, R^{aa}는 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 산소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 산소 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 산소 보호기이다.

[0083] 특정 실시형태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환체는 산소 보호기(본 명세서에서 "하이드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$를 포함하되, X^-, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0084] 예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡실메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), *t*-뷰틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), *p*-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(*p*-AOM), 구아야콜메틸(GUM), *t*-뷰톡시메틸, 4-펜텐일옥시메틸(POM), 실옥시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트라이클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피란일(THP), 3-브로모테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피란일(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피란일, 4-메톡시테트라하이드로티오피란일 S,S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-다이옥산-2-일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오퓨란일, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트라이메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, 2-트라이메틸실릴에틸, 2-(페닐셀렌일)에틸, *t*-뷰틸, 알릴, *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 벤질 (Bn), *p*-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, *o*-나이트로벤질, *p*-나이트로벤질, *p*-할로벤질, 2,6-다이클로로벤질, *p*-사이아노벤질, *p*-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥시도, 다이페닐메틸, *p,p'*-다이나이트로벤즈하이드릴, 5-다이벤조수베릴, 트라이페닐메틸, α-나프틸다이페닐메틸, *p*-메톡시페닐다이페닐메틸, 다이(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트라이(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시페닐)다이페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-다이클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불린오일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-다이메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피렌일메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔텐일, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조다이설퓨란-2-일, 벤즈아이소티아졸릴 S,S-다이옥시도, 트라이메틸실릴(TMS), 트라이에틸실릴(TES), 트라이아이소프로필실릴(TIPS), 다이메틸아이소프로필실릴(IPDMS), 다이에틸아이소프로필실릴(DEIPS), 다이메틸t헥실실릴, *t*-뷰틸다이메틸실릴(TBDMS), *t*-뷰틸다이페닐실릴(TBDPS), 트라이벤질실릴, 트라이-*p*-자일릴실릴, 트라이페닐실릴, 다이페닐메틸실릴(DPMS), *t*-뷰틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 포메이트, 벤조일포메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 다이클로로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트라이페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, *p*-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌다이티오)펜타노에이트(레불린오일다이티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 2,4,6-트라이메틸벤조에이트(메시토에이트), 알킬 메틸 카보네이트, 9-플루오렌일메틸 카보네이트(Fmoc), 알킬 에틸 카보네이트, 알킬 2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-(트라이메틸실릴)에틸 카보네이트(TMSEC), 2-(페닐설폰일) 에틸 카보네이트(Psec), 2-(트라이페닐포스포니오) 에틸 카보네이트(Peoc), 알킬 아이소뷰틸 카보네이트, 알킬 비닐 카보네이트 알킬 알릴 카보네이트, 알킬 *p*-나이트로페닐 카보네이트, 알킬 벤질 카보네이트, 알킬 *p*-메톡시벤질 카보네이트, 알킬 3,4-다이메톡시벤질 카보네이트, 알킬 *o*-나이트로벤질 카보네이트, 알킬 *p*-나이트로벤질 카보네이트, 알킬 *S*-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프트틸 카보네이트, 메틸 다이티오카보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도뷰티레이트, 4-나이트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(다이브로모메틸)벤조에이트, 2-포밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)뷰티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-다이클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-다이클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸뷰틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-다이메틸프로필)페녹

시아세테이트, 클로로다이페닐아세테이트, 아이소뷰티레이트, 모노석시노에이트, (*E*)-2-메틸-2-뷰테노에이트, *o*-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 나이트레이트, 알킬 *N,N,N′,N′*-테트라메틸포스포로다이아미데이트, 알킬 *N*-페닐카바메이트, 보레이트, 다이메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-다이나이트로페닐설페네이트, 설페이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트 및 토실레이트(Ts)를 포함한다.

[0085] 특정 실시형태에서, 산소 보호기는 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일 또는 벤조일이다.

[0086] 특정 실시형태에서, 황 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 황 보호기이다. 특정 실시형태에서, 황 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, 또는 황 보호기이되, R^{aa}는 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기이고; 각각의 R^{bb}는 독립적으로 수소, 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 황 원자 치환체는 독립적으로 치환되거나(예를 들어, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나) 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 황 보호기이다.

[0087] 특정 실시형태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환체는 황 보호기(또한 "티올 보호기"로서 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$를 포함하되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 황 보호기는 아세트아미도메틸, *t*-Bu, 3-나이트로-2-피리딘 설펜일, 2-피리딘-설펜일, 또는 트라이페닐메틸이다.

[0088] -R의 분자량은 분자 R-H의 분자량으로부터 수소 원자의 원자량을 차감함으로써 계산되며, 여기서 -R은 임의의 1가 모이어티이다. -L-의 "분자량"은 분자 H-L-H의 분자량으로부터 2개의 수소 원자를 합한 원자량을 차감함으로써 계산되며, 여기서, -L-은 임의의 2가 모이어티이다.

[0089] 특정 실시형태에서, 치환체의 분자량은 200 g/mol 미만, 150 g/mol 미만, 100 g/mol 미만, 50 g/mol 미만 또는 25 g/mol 미만이다. 특정 실시형태에서, 치환체는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 산소, 황, 질소 및/또는 규소 원자로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 치환체는 탄소, 수소, 플루오린, 염소, 브로민 및/또는 아이오딘 원자로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 치환체는 탄소, 수소 및/또는 플루오린 원자로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 치환체는 1개 이상, 2개 이상, 또는 3개 이상의 수소 결합 공여자(donor)를 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 치환체는 1개 이상, 2개 이상, 또는 3개 이상의 수소 결합 수용자(acceptor)를 포함하지 않는다.

[0090] 접미사 "엔"을 기에 붙이는 것은 기가 다가(예를 들어, 2가, 3가, 4가 또는 5가) 모이어티라는 것을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 접미사 "엔"을 기에 붙이는 것은 기가 2가 모이어티라는 것을 나타낸다.

[0091] 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0092] 용어 "티올" 또는 "티오"는 -SH기를 지칭한다.

[0093] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 -NH- 또는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0094] 용어 "아실"은 일반식 $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 및 $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 및 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$를 갖는 기를 지칭

하되, R^{X1}은 수소; 할로겐; 치환된 또는 비치환된 하이드록실; 치환된 또는 비치환된 티올; 치환된 또는 비치환된 아미노; 치환된 또는 비치환된 아실, 환식 또는 비환식, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 지방족; 환식 또는 비환식, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 환식 또는 비환식, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알킬; 환식 또는 비환식, 치환 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알켄일; 치환된 또는 비치환된 알킨일; 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 다이- 지방족아미노, 모노- 또는 다이- 헤테로지방족아미노, 모노- 또는 다이- 알킬아미노, 모노- 또는 다이- 헤테로알킬아미노, 모노- 또는 다이-아릴아미노 또는 모노- 또는 다이-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^{X1} 기는 함께 5- 내지 6-원 복소환식 고리를 형성한다. 예시적인 아실기는 알데하이드(-CHO), 카복실산($-CO_2H$), 케톤, 아실 할로겐화물, 에스터, 아마이드, 이민, 카보네이트, 카바메이트 및 유레아를 포함한다. 아실 치환체는 안정한 모이어티의 형성을 야기하는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체(예를 들어, 지방족, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로지방족, 복소환식, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 사이아노, 아이소사이아노, 아미노, 아지도, 나이트로, 하이드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등, 이들 각각은 추가로 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있음)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0095] 용어 "염"은 산 및 염기의 중화 반응으로부터 초래되는 이온 화합물을 지칭한다. 염은 하나 이상의 양이온(양으로 하전된 이온) 및 하나 이상의 음이온(음이온)으로 구성되며, 따라서 염은 전기적으로 중성이다(순전하 없음). 본 개시내용의 화합물의 염은 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 이용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 다른 염은 아디페이트, 알기네이트, 아소코베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비스울페이트, 보레이트, 뷰티레이트, 캄퍼에이트, 캄퍼설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$ 알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 염은 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할로겐화물, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 이용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0096] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 비례하는 해당 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 버지(Berge) 등은 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]에서 상술되는 약제학적으로 허용 가능한 염을 기재한다. 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한, 비독성의 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 이용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아소코베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비스울페이트, 보레이트, 뷰티레이트, 캄퍼에이트, 캄퍼설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이

트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$ 알킬$)_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절하다면, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할로겐화물, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 이용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0097] 용어 "용매"는 하나 이상의 용질을 용해시켜, 용액을 생성하는 물질을 지칭한다. 용매는 본 명세서에 기재된 임의의 반응 또는 전환을 위한 매질로서 작용할 수 있다. 용매는 반응 혼합물에서 1종 이상의 반응물 또는 시약을 용해시킬 수 있다. 용매는 반응 혼합물에 1종 이상의 시약 또는 반응물의 혼합을 용이하게 할 수 있다. 용매는 또한 상이한 용매에서 반응에 대한 반응 속도를 증가시키거나 감소시키는 작용을 할 수 있다. 용매는 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법에서 유용한 통상적인 용매는 아세톤, 아세토나이트릴, 벤젠, 벤조나이트릴, 1-부탄올, 2-부탄온, 뷰틸 아세테이트, *tert*-뷰틸 메틸 에터, 이황화탄소 사염화탄소, 클로로벤젠, 1-클로로부탄, 클로로폼, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 1,2-다이클로로벤젠, 1,2-다이클로로에탄, 다이클로로메탄(DCM), *N,N*-다이메틸아세트아마이드 *N,N*-다이메틸폼아마이드(DMF), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2-피리미딘온(DMPU), 1,4-다이옥산, 1,3-다이옥산, 다이에틸에터, 2-에톡시에틸 에터, 에틸 아세테이트, 에틸 알코올, 에틸렌 글리콜, 다이메틸 에터, 헵탄, *n*-헥산, 헥산, 헥사메틸포스포르아마이드(HMPA), 2-메톡시에탄올, 2-메톡시에틸 아세테이트, 메틸 알코올, 2-메틸부탄, 4-메틸-2-펜탄온, 2-메틸-1-프로판올, 2-메틸-2-프로판올, 1-메틸-2-피롤리딘온, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 나이트로메탄, 1-옥탄올, 펜탄, 3-펜탄온, 1-프로판올, 2-프로판올, 피리딘, 테트라클로로에틸렌, 테트라하이드로퓨란(THF), 2-메틸테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 트라이클로로벤젠, 1,1,2-트라이클로로트라이플루오로에탄, 2,2,4-트라이메틸펜탄, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, 다이아이소프로필아민, 물, *o*-자일렌 및 *p*-자일렌을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0098] 용어 "용매화물"은 보통 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물 또는 이의 염 형태를 지칭한다. 이런 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 다이에틸 에터 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물은, 예를 들어, 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물과 비-화학량론적 용매화물을 둘 다 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어, 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때, 단리될 수 있다. "용매화물"은 용액상과 단리 가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올에이트 및 메탄올에이트를 포함한다.

[0099] 용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내 화합물 분자 수에 대해 분명한 비(ratio)를 이룬다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어, 일반식 $R \cdot x\ H_2O$로 나타낼 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0 초과의 수이다. 주어진 화합물은, 예를 들어, 일수화물(x는 1임), 저급 수화물(x는 0 초과이며, 1보다 작은의 수이며, 예를 들어, 반수화물($R \cdot 0.5\ H_2O$)임), 및 다수화물(x는 1 초과의 수이며, 예를 들어, 이수화물($R \cdot 2\ H_2O$) 및 6수화물($R \cdot 6\ H_2O$)임)을 포함하는, 한 가지 초과 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

[0100] 용어 "다형체"는 화합물(또는 이의 염, 수화물, 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 가진다. 상이한 결정질 형태는 보통 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 가진다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 기타 인자는 하나의 결정 형태가 우세하게 되도록 야기할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하에 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0101] 용어 "공-결정"은 적어도 2종의 상이한 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및 산)을 포함하는 결정질 구조를 지칭하되, 각각의 성분은 독립적으로 원자, 이온 또는 분자이다. 특정 실시형태에서, 성분 중에 용매는 없다. 특정 실시형태에서, 성분 중 적어도 1종은 용매이다. 화학식 (I)의 화합물과 산의 공-결정은 화학식 (I)의 화합물과 산으로부터 형성된 염과 상이한다. 공결정은 화학식 (I)의 화합물의 특성(예를 들어, 용해도, 안정성 및

각각의 제형)을 개선시키는 데 유용할 수 있다.

[0102] 추가로, 용어 "공-결정"은 적어도 2종의 상이한 성분(예를 들어, 화학식 (0)의 화합물 및 산)을 포함하는 결정질 구조를 지칭하되, 각각의 성분은 독립적으로 원자, 이온 또는 분자이다. 특정 실시형태에서, 성분 중에 용매는 없다. 특정 실시형태에서, 성분 중 적어도 1종은 용매이다. 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물과 산의 공-결정은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물과 산으로부터 형성된 염과 상이한다. 공결정은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물의 특성(예를 들어, 용해도, 안정성 및 각각의 제형)을 개선시키는 데 유용할 수 있다.

[0103] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체"는 수소 원자의 적어도 하나의 형식적 이동 및 원자가의 적어도 하나의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대로)로부터 초래된 둘 이상의 상호전환 가능한 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 몇몇 인자에 따른다. 호변이성질체(즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화는 케토-대-엔올, 아마이드-대-이미드, 락탐-대-락팀, 엔아민-대-이민 및 엔아민-대-(상이한 엔아민) 호변이성질체화를 포함한다.

[0104] 또한 동일한 분자식을 갖지만, 이들의 원자의 결합 특성 또는 순서 또는 공간에서 이들의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭된다는 것이 이해되어야 한다. 공간에서 이들 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 특정 실시형태에서, 페닐기가 인접한 탄소에 각각 결합된 2개의 치환체를 함유한다면, 이어서, 화합물은 오쏘(*ortho*) 이성질체로 표기될 수 있다. 특정 실시형태에서, 페닐기가 하나의 고리 탄소에 의해 분리된 탄소에 각각 결합된 2개의 치환체를 함유한다면, 이어서, 화합물은 메타(*meta*) 이성질체로 표기될 수 있다. 특정 실시형태에서, 페닐기가 2개의 고리 탄소에 의해 분리된 탄소에 각각 결합된 2개의 치환체를 함유한다면, 이어서, 화합물은 파라(*para*) 이성질체로 표기될 수 있다.

[0105] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되며, 서로 포개질 수 있는 것은 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 4개의 상이한 기에 결합되며, 거울상이성질체 쌍이 가능하다. 거울상이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 입체배치를 특징으로 하며, 칸(Cahn)과 프레로그(Prelog)의 *R*- 및 *S*-서열분석 규칙에 의해, 또는 분자가 편광판에서 회전하고 우선성 또는 우선성으로 표기되는 방식으로(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 기재된다. 카이랄 화합물은 개개 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 용어 "제제"는 진단, 치료, 예방 의학, 또는 수의학적 목적으로 유기체에게 투여되는 분자, 분자 그룹, 복합체 또는 물질을 의미한다. 특정 실시형태에서, 제제는 약제학적 제제 (예를 들어, 치료제, 진단제, 또는 예방제)이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 제제(들), 예를 들어, 제1 치료제(예를 들어, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 둘, 적어도 셋을 포함))를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 제2 치료제, 표적 모이어티, 본 명세서에 기재된 바와 같은 진단 모이어티를 추가로 포함할 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료제"는 이것이 적용되는 생물학적 시스템에서 국소 또는 전신 생물학적, 생리적 또는 치료적 효과를 제공할 수 있는 제제를 포함한다. 예를 들어, 치료제는 기타 기능 중에서도, 종양 성장을 제어하거나, 감염 또는 염증을 제어하는 작용을 하고, 진통제로서 작용하고, 항-세포 부착을 촉진시키고, 뼈 성장을 향상시킬 수 있다. 다른 적합한 치료제는 항-바이러스제, 호르몬, 항체 또는 치료적 단백질을 포함할 수 있다. 다른 치료제는 투여될 때 생물학적으로 활성이 아니지만, 대상체에게 투여 시 대사 또는 일부 다른 메커니즘을 통해 생물학적 활성제로 전환되는 제제인 프로드러그를 포함한다.

[0108] 제제(예를 들어, 치료제)는 화학적 화합물 및 화학적 화합물의 혼합물(예를 들어, 작은 유기 또는 무기 분자), 예컨대 약물 화합물(예를 들어, 미국연방규정집(Code of Federal Regulation: CFR)에 제공되는 바와 같은 미식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 인간 또는 수의학적 용도로 승인된 화합물); 표적화제; 동위원소 표지된 화학적 화합물; 생체가공에서 유용한 제제; 탄수화물; 사카린; 단당류; 올리고당; 다당류; 생물학적 거대분자 (예를 들어, 펩타이드, 단백질 및 펩타이드 유사체 및 유도체); 펩타이드모방체; 항체 및 이의 항원 결합 단편; 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA); 뉴클레오타이드; 뉴클레오사이드; 올리고뉴클레오타이드; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 폴리뉴클레오타이드; 핵산 유사체 및 유도체; 핵단백질; 뮤코단백질; 리포단백질; 합성 폴리펩타이드 또는 단백질; 단백질에 연결된 소분자; 당단백질; 스테로이드; 지질; 호르몬; 비타민; 백신; 면역학적 제제; 박테리아, 식물, 진균 또는 동물 세포와 같은 생물학적 물질로부터 생성된 추출물; 동물 조직; 천연 유래 또는 합성 조성물; 및 이들의 임의의 조합물을 포함하는, 매우 다양한 상이한 화합물을 포함할 수 있다.

[0109] 일부 실시형태에서, 제제는 프로드러그의 형태이다. 용어 "프로드러그"는, 예를 들어, 생체내에서 약제학적으로 활성인 화합물을 제공하기 위해, 예를 들어, 가용매분해, 환원, 산화에 의해 또는 생리적 조건 하에서 활성이 되는 화합물을 지칭한다. 프로드러그는, 예를 들어, 산, 또는 산 무수물, 또는 프로드러그 모이어티의 혼합된 무수물 모이어티와 약제학적 활성인 화합물의 하이드록실 모이어티의 반응에 의해 에스터를 형성하기 위해, 또는 산, 또는 산 무수물, 또는 프로드러그 모이어티의 혼합된 무수물 모이어티와 약제학적으로 활성인 화합물의 치환된 또는 비치환된 아민에 의해 제조된 아마이드를 형성하기 위해, 약제학적으로 활성인 화합물의 유도체를 포함할 수 있다. 단순한 지방족 또는 방향족 에스터, 아마이드, 및 산성기로부터 유래된 무수물은 프로드러그를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 1종의 치료제 또는 이의 프로드러그를 혼입한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 1종 초과의 치료제 또는 프로드러그를 혼입한다.

[0110] 일부 실시형태에서, 제제(예를 들어, 치료제)는 소분자이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "소분자"는 "천연-생성물 유사"인 화합물을 지칭할 수 있다. 그러나, 용어 "소분자"는 "천연 생성물-유사" 화합물로 제한되지 않는다. 오히려, 소분자는 전형적으로 몇몇 탄소-탄소 결합을 함유하며, 분자량이 5000 달톤(5 kDa) 미만, 바람직하게는 3 kDa 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2 kDa 미만, 가장 바람직하게는 1 kDa 미만인 것을 특징으로 한다. 일부 경우에, 소분자는 분자량이 700 달톤 이하인 것이 바람직하다.

[0111] 조성물 중의 예시적인 제제(예를 들어, 치료제)는 문헌[*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th Edition, Eds. T.R. Harrison *et al.* McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians' Desk Reference, 50th Edition, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Goodman and Gilman, 1990; United States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990; current edition of Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 및 current edition of *The Merck Index*]에서 발견되는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들 모두의 완전한 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0112] 일부 실시형태에서, 조성물 중의 예시적인 치료제는 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제9,381,253호의 단락 [0148]에 열거된 제제 중 1종 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0113] 다른 실시형태에서, 조성물 중의 예시적인 치료제는, WO 2013/169739에 열거된 치료제 중 1가지 이상, 예를 들어, 단락 40 내지 49, 283, 286 내지 295에 개시된 항-고혈압제 및/또는 콜라겐 변형제("AHCM"); 예를 들어, WO 2013/169739의 단락 113 내지 121에 개시된 미세환경 조절제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 본 명세서에 참고에 의해 원용된다. 일부 실시형태에서, AHCM 및/또는 미세환경 조절제를 포함하는 조성물은: 고체 스트레스(예를 들어, 종양에서의 성장-유도된 고체 스트레스) 감소; 종양 섬유증 감소; 간질성 고혈압 또는 간질액압(interstitial fluid pressure: IFP) 감소; 간질성 종양 수송의 증가; 종양 또는 혈관 관류 증가; 혈관 직경 증가 및/또는 압축된 또는 붕괴된 혈관의 확장; 암세포, 또는 기질 세포 (예를 들어, 종양 연관 섬유아세포 또는 면역 세포) 중 하나 이상의 감소 또는 고갈; 세포외 기질 성분, 예컨대 섬유(예를 들어, 콜라겐, 프로콜라겐) 및/또는 다당류 (예를 들어, 글리코사미노글리칸, 예컨대 하이알루로난 또는 하이알루론산)의 수준 또는 생산 감소; 콜라겐 또는 프로콜라겐의 수준 또는 생산 감소; 하이알루론산 수준 또는 생산 감소; 종양 산소화 증가; 종양 저산소증 감소; 종양 산성혈증의 감소; 면역 세포 침윤의 가능화; 면역억제 감소; 항종양 면역 증가; 암 줄기 세포(본 명세서에서 종양-개시 세포로도 지칭됨)의 생산 감소; 또는 대상체에서의 종양 또는 종양 혈관구조에서 요법, 예를 들어, 암 요법(예를 들어, 방사선, 광역동 치료, 화학치료 및 면역치료)의 효능(예를 들어, 침투 또는 확산) 향상 중 하나 이상을 야기한다.

[0114] 제제, 예를 들어, 치료제는 본 명세서에 개시된 범주 및 구체적 예를 포함한다. 범주는 구체적 예로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 당업자는 또한 범주에 속하고 본 개시내용에 따라 유용한 수많은 다른 화합물을 인식할 것이다.

[0115] 치료제의 예는, 항균제, 진통제, 항염증제, 반대자극제, 응집 변형제, 이뇨제, 교감 신경 흥분제, 식욕감퇴제, 제산제 및 다른 위장 제제; 항기생충제, 항우울제, 항-고혈압제, 항콜린제, 자극제, 항호르몬, 중추신경 흥분제 및 호흡자극제, 약물 길항제, 지질-조절제, 통풍치료제, 강심배당체, 전해질, 맥각 및 이의 유도체, 거담제, 최면제 및 진정제, 항당뇨병제, 도파민작용제, 제토제, 근육 이완제, 부교감 신경 흥분제, 항경련제, 항히스타민제, 베타-차단제, 하제, 항부정맥제, 조영 물질, 방사성약물, 항알레르기제, 신경안정제, 혈관확장제, 항바이러스제, 및 항신생물제 또는 세포정지제 또는 항암 특성을 갖는 다른 제제, 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 치료제는 피임약 및 비타민뿐만 아니라 미량- 및 다량영양소를 포함한다. 또 다른 예는 항감염제, 예컨대 항생제 및 항바이러스제; 진통제 및 진통제 조합물; 식욕감퇴제; 구충제; 항관

절염제; 항천식제; 항경련제; 항우울제; 항이뇨제; 지사제; 항히스타민제; 항염증제; 편두통 제제; 구역질방지제; 항신생물제; 항파킨슨 약물; 항소양제; 항정신병제; 해열제, 진경제; 항콜린제; 교감 신경 흥분제; 잔틴 유도체; 칼슘 통로 차단제 및 베타-차단제를 포함하는 심혈관 제제, 예컨대 핀돌롤 및 항부정맥제; 항-고혈압제; 이뇨제; 일반적 관상동맥, 말초 및 대뇌를 포함하는 혈관확장제; 중추 신경계 자극제; 충혈 완화제를 비롯한, 기침 및 감기 제제; 호르몬, 예컨대 에스트라다이올 및 코티코스테로이드를 비롯한 기타 스테로이드; 최면제; 면역억제제; 근육 이완제; 부교감신경 자극 차단제; 정신자극제; 진정제; 및 신경안정제; 및 자연적으로 유래된 또는 유전자 조작된 단백질, 다당류, 당단백질 또는 리포단백질을 포함한다.

[0116] 용어 "조성물"과 "제형"은 상호 호환적으로 사용된다.

[0117] 투여가 상정되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영아, 소아 또는 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인)) 또는 비인간 동물을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 비-인간 동물은 포유류(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 상업적으로 적절한 포유류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개) 또는 새이다. 비-인간 동물은 임의의 발달 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-인간 동물은 유전자이식 동물 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다.

[0118] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 조성물을 대상체에서 또는 대상체에 이식하거나, 흡수시키거나, 섭취하게 하거나, 주사하거나, 흡입시키거나 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0119] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본 명세서에 기재된 질환의 개시를 반전시키거나, 경감하거나, 지연시키거나, 진행을 저해하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생되거나 관찰된 후에 치료가 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 개시 전에(예를 들어, 증상의 의학적 병력에 비추어) 의심스러운 대상체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한, 예를 들어, 질환 또는 장애의 재발을 지연시키고/시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에 계속될 수 있다.

[0120] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 갖지 않지만, 질환이 발생될 위험에 있거나, 질환 퇴행의 위험에 있는 대상체의 예방적 치료를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 대상체 집단의 평균 건강한 구성원보다 질환이 발생할 위험이 더 높거나 질환 퇴행의 위험이 더 높다.

[0121] 용어 "병태", "질환" 및 "장애"는 상호 호환적으로 사용된다.

[0122] "증식성 질환은" 세포의 증식에 의한 비정상적 성장 또는 확대로 인해 생기는 질환을 지칭한다(Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질환은 하기와 연관될 수 있다: 1) 정상적으로는 조용한(quiescent) 세포의 병리학적 증식; 정상 위치로부터의 세포의 병리학적 이동(예를 들어, 신생물 세포의 전이); 3) 단백질 분해 효소의 병리학적 발현, 예컨대 기질 메탈로프로테이나제(예를 들어, 콜라게나제, 젤라티나제 및 엘라스타제); 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생과 연관된 질환, 염증 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0123] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 조직의 비정상적 덩어리를 지칭하되, 덩어리의 성장은 정상 조직 성장을 능가하며 정상 조직과 조화를 이루지 못한다. 신생물 또는 종양은 다음의 특징 중 하나에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다: 세포 분화 정도(형태 및 작용성을 포함), 성장 속도, 국소 침윤 및 전이. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되며, 악성 신생물보다 특징적으로 성장이 더 느리며, 기원 부위에 국소화된 채로 남아있다. 게다가, 양성 신생물은 원위 부분으로 침윤하거나, 침범하거나 전이하는 능력을 갖지 않는다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 척삭종, 선종, 쥐젖, 노인성 혈관종, 지루각화증, 흑색점, 및 피지선 증식증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 특정 "양성" 종양은 종양의 신생물 세포의 하위집단에서의 추가적인 유전적 변화로부터 초래될 수 있는 악성 신생물을 일으킬 수 있고, 이들 종양은 "전-악성 신생물"로서 지칭된다. 예시적인 전-악성 신생물은 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 불량하게 분화되고(퇴화), 주변 조직의 진행성 침윤, 침범 및 파괴를 수반한 특징적으로 빠른 성장을 가진다. 더 나아가, 악성 신생물은 일반적으로 별개 부위로 전이되는 능력을 가진다. 용어 "전이", "전이성" 또는 "전이하다"는 원발성 또는 본래의 종양으로부터 다른 기관 또는 조직으로의 확산 또는 이동을 지칭하며, 전형적으로 원발성 또는 본래의 종양의 조직 유형의 "2차 종양" 또는 "2차 세포 덩어리"의 존재에 의해 식별 가능하며, 2차

(전이성) 종양이 위치되는 기관 조직을 갖지 않는다. 예를 들어, 뼈로 전이된 전립선암은 전이된 전립선암이 되는 것으로 언급되며, 뼈 조직에서 성장하는 암성 전립선 암세포를 포함한다.

[0124] 용어 "암은" 제어 가능하지 않게 증식하며 정상 신체 조직을 침윤하고 파괴하는 비정상 세포의 발생을 특징으로 하는 질환의 부류를 지칭한다. 예를 들어, 문헌[*Stedman's Medical Dictionary*, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990] 참조. 예시적인 암은 속귀신경집종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종(예를 들어, 림프혈관육종, 림프혈관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 단클론성 감마글로불린병증; 담도암(예를 들어, 담관암); 방광암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두암종, 유선암, 유방의 수질암종); 뇌암(예를 들어, 수막종, 교아세포종, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 핍지교종), 수질아세포종); 기관지암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종); 융모막 암종; 척색종; 두개인두종; 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합조직암; 상피조직 암종; 뇌실막세포종; 내피육종(예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈 육종); 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁 육종); 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안구암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막아세포종); 가족성 과호산구증; 담낭암; 위암(예를 들어, 위 선암종); 위장관 기질 종양 (GIST); 생식세포암; 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평세포 암종), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 코인두암, 구인두암)); 조혈암(예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL)(예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML)(예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병(CML)(예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비호지킨 림프종(NHL)(예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 거대세포 림프종(DLCL)(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(CLL/SLL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 변연대 B-세포 림프종(예를 들어, 점막-관련 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연대 B-세포 림프종, 비장 변연대 B-세포 림프종), 원발성 종격 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(즉, 발덴스트룸마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병(HCL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프구성 림프종 및 원발성 중추신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예를 들어, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예를 들어, 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 및 역형성 거대 세포 림프종); 상기 기재한 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종(MM)), 중쇄병(예를 들어, 알파쇄병, 감마쇄병, 뮤(mu)쇄병); 혈관아세포종; 하인두암; 염증성 근섬유아세포 종양; 면역세포 아밀로이드증; 신장암(예를 들어, 신아세포종, 윌름종양, 신세포 암종이라고도 함); 간암(예를 들어, 간세포암(HCC), 악성 간세포종); 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종(LMS); 비만세포증(예를 들어, 전신성 비만세포증); 근육암; 골수이형성 증후군(MDS); 중피종; 골수증식성 장애(MPD)(예를 들어, 진성적혈구 증가증(PV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 골수섬유증(MF)이라고도 하는 원인불명 골수화생(AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 과다 호산구 증가증(HES)); 신경아세포종; 신경섬유종(예를 들어, 1형 또는 2형 신경섬유종증(NF), 신경초종증); 신경내분비암(예를 들어, 위장췌장 신경내분비 종양(GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종(예를 들어, 골암); 난소암(예를 들어, 낭선암종, 난소 배아성 암종, 난소 선암종); 유두성 선암종; 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 선관내 유두성 점액 신생물(IPMN), 섬 세포 종양); 음경암(예를 들어, 음경과 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시신경 외배엽 종양 종양(PNT); 혈장 세포 신생물; 방종양성 증후군; 상피조직내 신생물; 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 침샘암; 피부암(예를 들어, 편평세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저세포 암종(BCC)); 소장암(예를 들어, 충수암); 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초종(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 땀샘 암종; 윤활막종; 고환암(예를 들어, 정상피종, 고환 배아성 암종); 갑상선암(예를 들어, 갑상선의 유두암종, 유두성 갑상선 암종(PTC), 갑상선 수질암); 요도암; 질암; 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0125] 암세포는 배아 줄기 세포의 특성과 유사한 특성을 나타낸다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 암 줄기 세포(CSC)는 하나 이상의 배아 특징을 갖는 배아-유사 암세포이다. CSC는 일반적으로 신체 내 다른 부위에 종양을 전이시키고 종양을 형성하는 능력으로 인해 문제성 암세포인 것으로 간주된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "배아 특징"은 배아 세포와 유사한 유전자 및/또는 miRNA 발현 및/또는 생물학적 특성을 지칭한다. 배아 특성을 갖는 미분화된, 암세포는 전이하는 능력을 가지며, 화학요법 및 방사선 요법에 내성이 있고, 수술 및/또는 추가적인 암 치료 후에 대부분의 종양이 제거되거나 감소된 후에 종양을 재성장시키는 능력을 가진다.

[0126] 일부 실시형태에서, 암 줄기 세포는 배아 상태와 연관된 유전자 및/또는 miRNA의 발현을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 암 줄기 세포는 배아 상태와 연관된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의) 유전자 또는 miRNA를 발현시킨다.

[0127] 일부 실시형태에서, 암 줄기 세포는 하나 이상의 배아 특징을 특징으로 한다. 배아 특징의 예는 세포의 자기-재상 특성, 과증식성 활성, 다잠재력, 다능성, 배아 마커의 발현, 분화 마커의 결여, 화학요법에 대한 내성, 운동성, 및 상이한 계통의 세포를 생성하는 능력을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재생의료" 또는 "재생요법"은 세포, 조직 및/또는 기관의 재생 능력을 촉진시키는 것을 지칭한다. 재생 의료는 세포, 조직, 및/또는 기관을 대체하거나, 조작하거나, 또는 재생시키고 그리고/또는 기능장애 또는 손상된 세포, 조직 및/또는 기관의 하나 이상의 생물학적 기능을 회복시키거나 또는 개선시키는 세포 및/또는 조직뿐만 아니라 조직 조작 및 기관 재생을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "재생 능력"은 세포, 예컨대 줄기 세포의, 분할성 조상세포 및 분화되는 조직-특이적 세포로의 전환을 지칭한다. 재생 능력은 추가적으로 또는 대안적으로 세포, 조직 및/또는 기관이 복제, 증식, 기능 재획득 및/또는 재생하는 능력을 지칭한다.

[0129] 본 명세서에 기재된 조성물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 일으키는 데 충분한 양을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 유효량의 조성물은 목적하는 생물학적 종점, 조성물의 약물동태학, 치료 중인 병태, 투여 방식 및 대상체의 연령 및 건강상태와 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 특정 실시형태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시형태에서, 유효량은 예방적 유효량이다. 특정 실시형태에서, 유효량은 단일 용량으로 본 명세서에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물의 양이다. 특정 실시형태에서, 유효량은 다회 용량으로 본 명세서에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물의 조합된 양이다.

[0130] 본 명세서에 기재된 조성물의 "치료적 유효량"은 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하는 데 충분한 양이다. 조성물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 병태 치료에서 치료적 유익을 제공하는 다른 요법과 병용한 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전반적 요법을 개선시키거나, 증상, 징후를 감소시키거나 피하거나, 병태를 야기하고/하거나 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0131] 본 명세서에 기재된 화합물의 "예방적 유효량"은 병태, 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 이의 재발을 예방하는 데 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은 단독으로 또는 병태의 예방에서 예방적 유익을 제공하는 다른 제제와 병용한 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적 예방을 개선시키거나 또는 다른 예방제의 예방적 효능을 향상시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0132] 용어 "유전자"는 유전자 산물을 생성하기 위해 사용될 수 있는 주형을 제공하는 핵산 단편을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 핵산 단편은 암호화 서열 전에 그리고 후에 조절 서열을 포함한다. "천연 유전자"는 천연에서 그 자신의 조절 서열과 함께 발견되는 유전자를 지칭한다. "키메라 유전자" 또는 "키메라 작제물"은 천연에서 함께 발견되지 않는 조절 및 암호화 서열을 포함하는 천연 유전자가 아닌 임의의 유전자 또는 작제물을 지칭한다. 따라서, 키메라 유전자 또는 키메라 작제물은 동일한 공급원으로부터 유래되지만, 천연에서 발견되는 것과 상이한 방식으로 배열되는 공급원, 또는 조절 서열 및 암호화 서열로부터 유래된 조절 서열 및 암호화 서열을 포함할 수 있다. "내인성 유전자"는 유기체 게놈에서 이의 천연 위치에 있는 천연 유전자를 지칭한다. "외래" 유전자는 숙주 유기체에서 정상적으로 발견되지 않지만 유전자 전달에 의해 숙주 유기체에 도입되는 유전자를 지칭한다. 외래 유전자는 비천연 유기체 또는 키메라 유전자에 합입되는 천연 유전자를 포함할 수 있다. "이식유전자"는 형질전환 절차에 의해 게놈 내로 도입된 유전자이다.

[0133] 용어 "핵산" 또는 "핵산 서열", "핵산 분자", "핵산 단편" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 상호 호환적으로 사용된다. 폴리뉴클레오타이드 분자는 쇄에서 공유 결합된 뉴클레오타이드 단량체로 구성된 생체중합체이다. DNA(데옥시리보핵산) 및 RNA(리보핵산)는 별개의 생물학적 기능을 갖는 폴리뉴클레오타이드의 예이다. DNA는 폴리뉴클레오타이드의 2개 쇄로 이루어지며, 각각의 쇄는 나선형이다. RNA는 천연에서 그 자체에 폴딩되는 단일-가닥으로서 더 흔하게 발견된다. 예시적인 유형의 RNA는 이중-가닥 RNA(dsRNA), 소간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀(shRNA), 마이크로RNA(miRNA), 전령 RNA (mRNA), 안티센스 RNA, 전달 RNA(tRNA), 소핵 RNA(snRNA), 및 리보솜 RNA(rRNA)를 포함한다.

[0134] 본 개시내용은 치환체의 상기 예시적 목록에 의하는 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 추가적인 용어는 본 개시내용의 다른 부문에 정의될 수 있다.

[0135] 특정 실시형태의 상세한 설명

[0136] 개시된 시스템, 화합물, 조성물, 방법, 용도 및 키트를 더 상세하게 기재하기 전에, 본 명세서에 기재된 양상은 구체적 실시형태, 방법, 장치 또는 입체배치로 제한되지 않으며, 물론 다를 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 양상을 기재하는 목적을 위한 것이며, 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않는 한, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

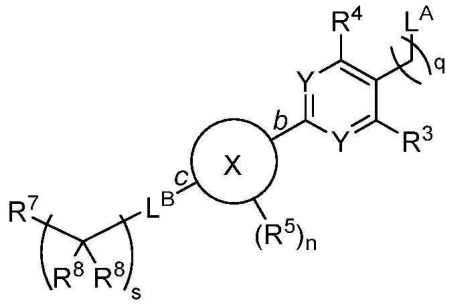
[0137] 개시내용의 화합물, 및 조성물 및 이의 키트는 암치료 및 증식성 질환의 치료에 유용하다. 화합물은 배아-유사 암 줄기 세포를 분화시키고/시키거나, 이들의 증식을 붕괴시키고/시키거나 새로운 종양을 형성하는 능력을 저해할 수 있다. 배아 유전자 발현 패턴을 비롯한 배아-유사 특성은 다양한 상이한 유형의 암에 걸쳐 재활성화된다. 특정 실시형태에서, 암은 결장직장암, 위암, 위장관 기질 종양, 난소암, 폐암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 또는 림프종이다. 예를 들어, 배아-유사 특성은 고형 종양, 예컨대 결장직장암, 위암, 난소암, 폐암, 유방암, 췌장암 및 전립선암으로부터의 암 줄기 세포에서 발견되었다.[10] 배아-유사 특성은 또한 조혈암, 예컨대 백혈병 및 림프종으로부터의 암 줄기 세포에서 발견되었다.[14]

[0138] *화합물*

[0139] 특정 양상에서, 본 개시내용은 화학식 (0) 및 (0')의 화합물을 제공한다.

[0140] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 기재한다.

[0141] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (0)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



[0142] **(0)**,

[0143] 식 중:

[0144] L^A는 $-N(R^2)(L^1R^1)$ 또는 $-C(=O)NR^1R^2$이고;

[0145] L^1은 단일 결합 또는 $-C(=O)-$이며;

[0146] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0147] L^1이 $-C(=O)-$일 때, R^1은 치환된 C_{1-6} 알킬이되, 치환체는 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴을 포함하며;

[0148] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또

는 질소 보호기이고;

[0149] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

[0150] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0151] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0152] q는 0 또는 1이고;

[0153] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0154] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

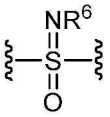
[0155] 
는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제티딘일, -C≡C-, 또는 
이며;

[0156] 
이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0157] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0158] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0159] L^B는 $-N(R^6)L^2-$, 또는 $-L^2N(R^6)-$이고;

[0160] L^2는 -C(=O)-, 
, 또는 $-S(=O)_2-$이며;

[0161] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

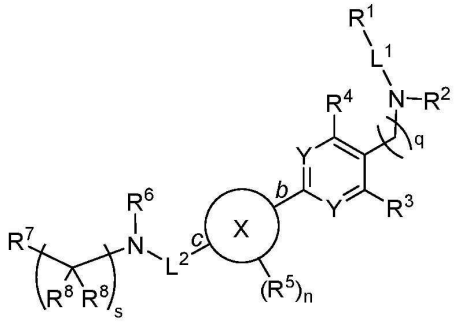
[0162] s는 0 또는 1이고;

[0163] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0164] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0165] 특정 실시형태에서, 화학식 (**0'**)의 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는

프로드러그이다:

[0166]  (0′),

[0167] 식 중:

[0168] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0169] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0170] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환된 C_{1-6} 알킬이되, 치환체는 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴을 포함하며;

[0171] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0172] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

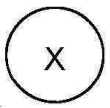
[0173] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

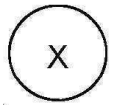
[0174] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0175] q는 0 또는 1이고;

[0176] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

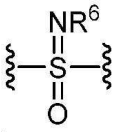
[0177] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0178]  는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제티딘일, -C≡C-, 또는  이며;

[0179]  이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0180] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0181] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0182] L^2는 -C(=O)-,  , 또는 $-S(=O)_2-$이며;

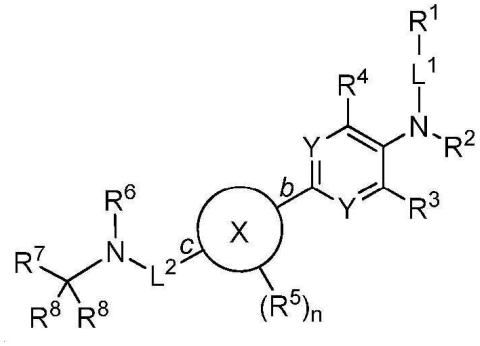
[0183] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0184] s는 0 또는 1이고;

[0185] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0186] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0187] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

[0188]  **(I)**,

[0189] 식 중:

[0190] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0191] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0192] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자를 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식

또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0193] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

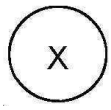
[0194] R^3은 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0195] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0196] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0197] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0198] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0199] 

는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아제티딘일, -C≡C- 또는  이며;

[0200] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0201] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0202] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0203] L^2는 $-C(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0204] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0205] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0206] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0207] 특정 실시형태에서:

[0208] L^1은 단일 결합 또는 $-C(=O)-$이며;

[0209] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0210] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자를 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0211] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

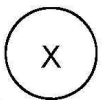
[0212] R^3은 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0213] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0214] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0215] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0216] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0217] 

는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이며;

[0218] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0219] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0220] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

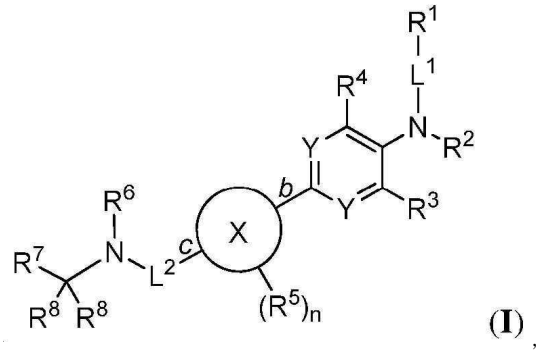
[0221] L^2는 $-C(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0222] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0223] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0224] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0225] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

[0226] 

(I),

[0227] 식 중:

[0228] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0229] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0230] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자를 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0231] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

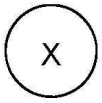
[0232] R^3은 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0233] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0234] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0235] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0236] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0237]  는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이며;

[0238] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0239] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0240] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

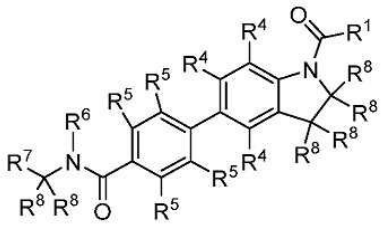
[0241] L^2는 -C(=O)- 또는 $-S(=O)_2$-이고;

[0242] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

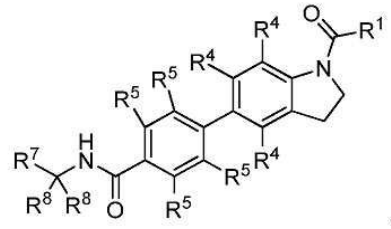
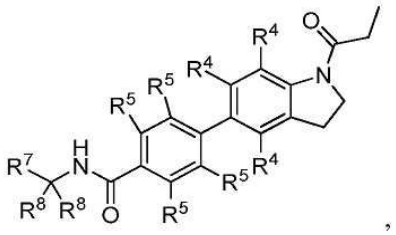
[0243] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

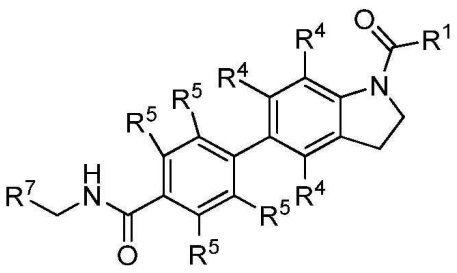
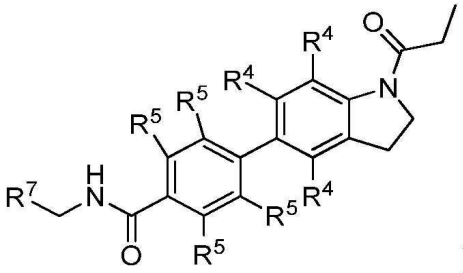
[0244] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0245] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-A)이다:

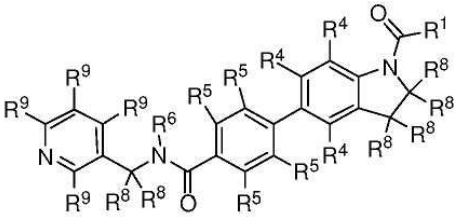


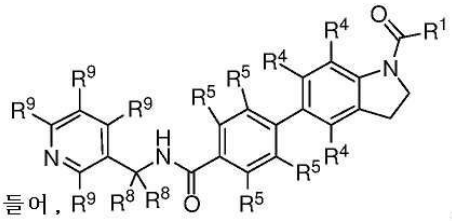
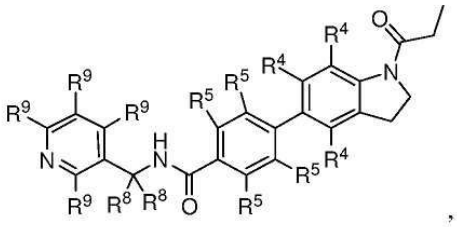
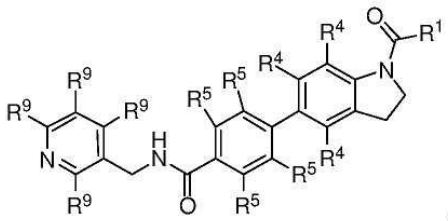
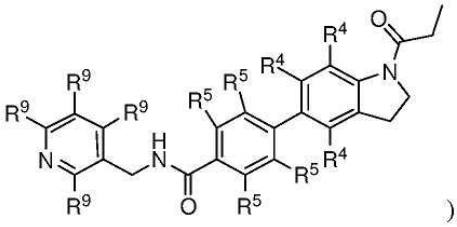
(I-A)

[0246] (예를 들어,  ,  ,

[0247]  , ).

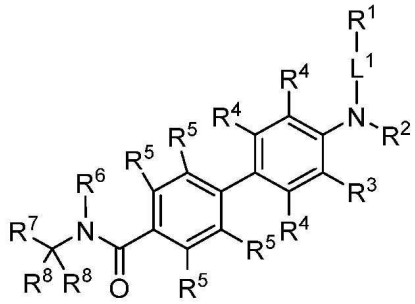
[0248] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:



(예를 들어,  ,  ,  , ).

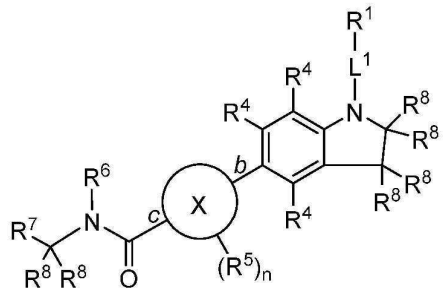
[0249]

[0250] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-B)이며:



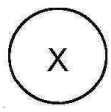
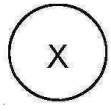
[0251] **(I-B)**, 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3-피리딘일이다.

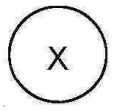
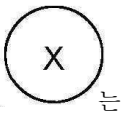
[0252] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-C)이며:

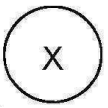


[0253] **(I-C)**,

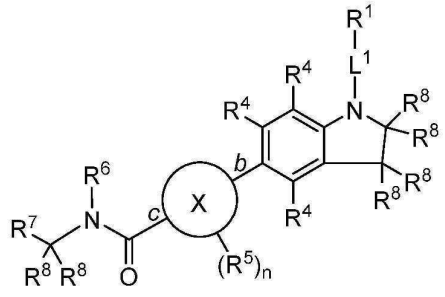
[0254] 식 중,

[0255]  는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되,  는 이미다졸릴 또는 옥사졸릴이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되,

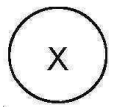
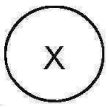
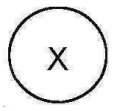
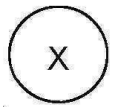

는 아제티딘일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되, 
는 -C≡C-이다.

특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되, 
는 
이다.

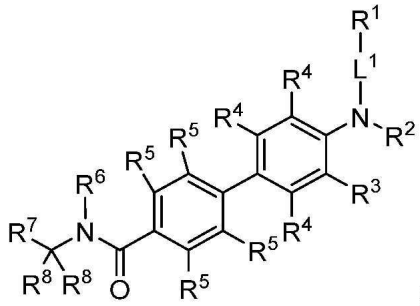
[0256] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-C)을 가진다:

[0257] 
(I-C),

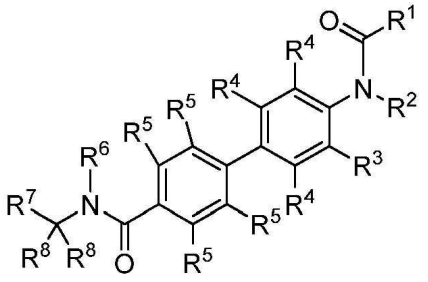
[0258] 식 중,

[0259] 
는 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일 또는 티오몰폴린일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되, 
는 티아졸릴이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되, 
는 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일 또는 티오몰폴린일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-C)이되, 
는 피페라진일이다.

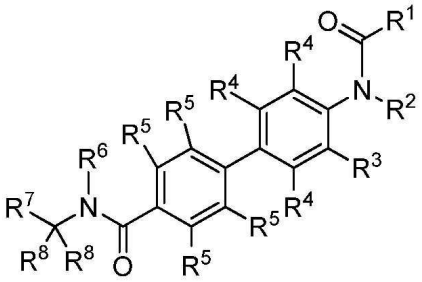
[0260] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-D)이며:

[0261] 
(I-D), 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이다.

[0262] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

[0263]  , 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 치환 또는 비치환된, 3- 피리딘일)이다.

[0264] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

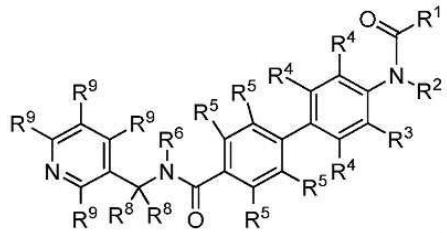
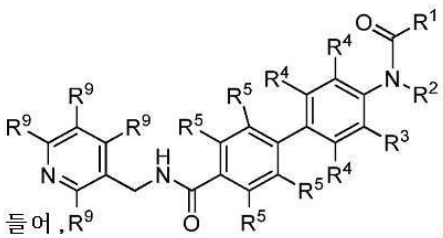
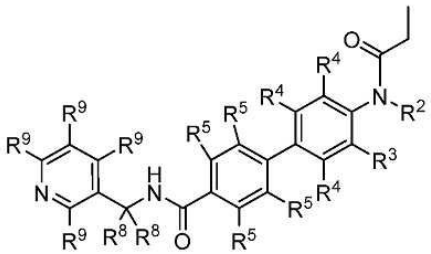
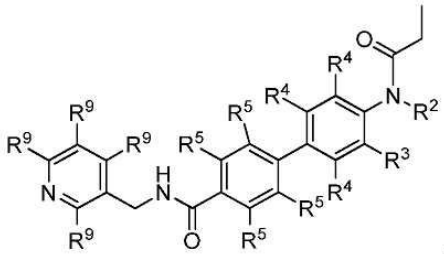
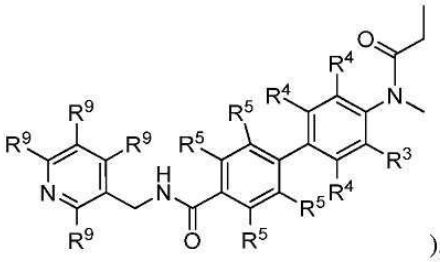
[0265]  , 식 중:

[0266] R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이고;

[0267] R^2는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-3} 알킬)이며; 그리고

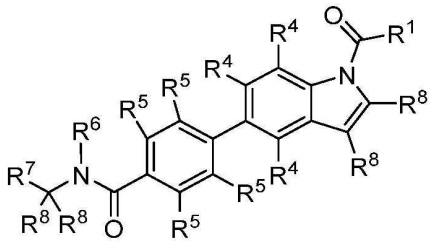
[0268] R^7은 치환된 또는 비치환된 피리딘일(예를 들어, 치환 또는 비치환된, 3-피리딘일)이다.

[0269] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

[0270]  ,
(예를 들어,  ,  ,  , ),

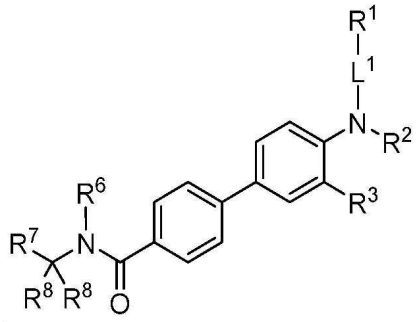
[0271] 식 중, R^2는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, Me)이다.

[0272] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-1A)이며:



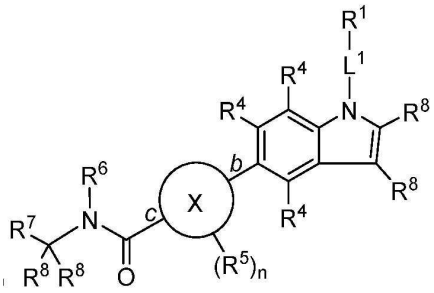
[0273] **(I-1A)**.

[0274] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-1B)이며:

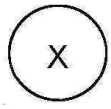
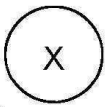


[0275] **(I-1B)**, 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3-피리딘일이다.

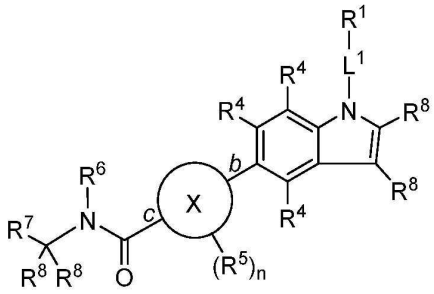
[0276] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-1C)이며:



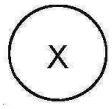
[0277] **(I-1C)**,

[0278] 식 중,  는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 화학식 (I-1C)이되,  는 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아제티딘일, -C≡C- 또는  이다.

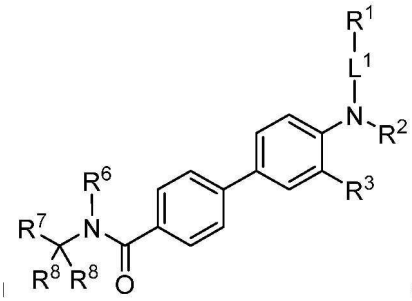
[0279] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-1C)이며:



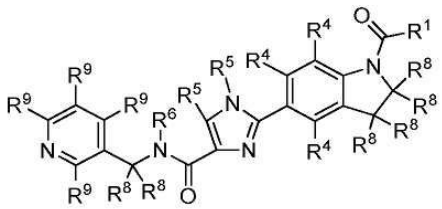
[0280] **(I-1C)**,

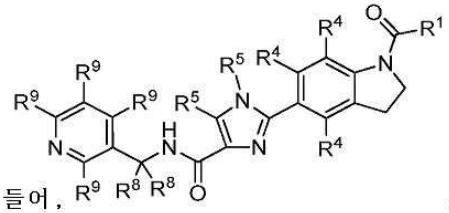
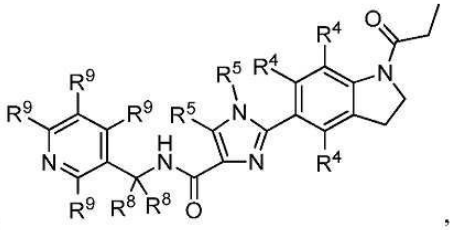
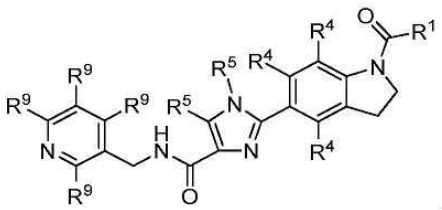
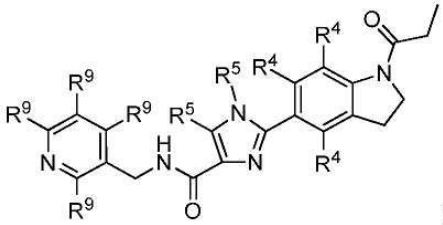
[0281] 식 중,  는 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일 또는 티오몰폴린일이다.

[0282] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (I-1D)이며:

[0283]  (I-1D), 식 중, R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이다.

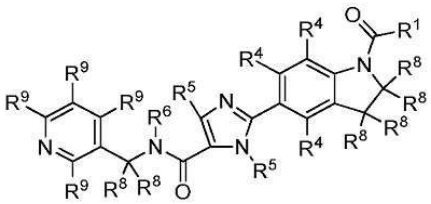
[0284] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

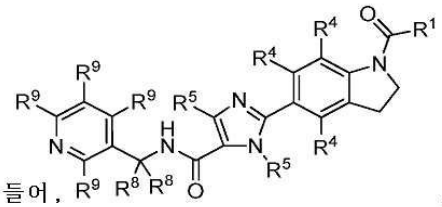
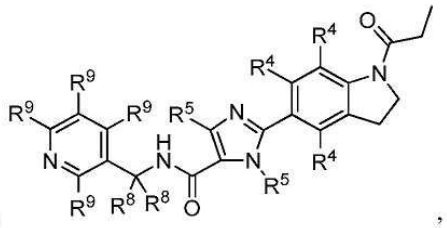
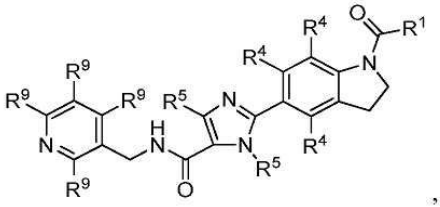
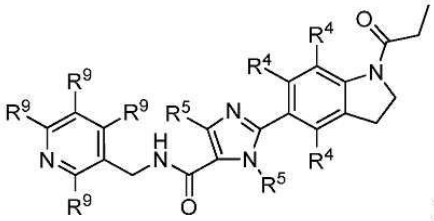


(예를 들어,  ,  ,  , ).

[0285]

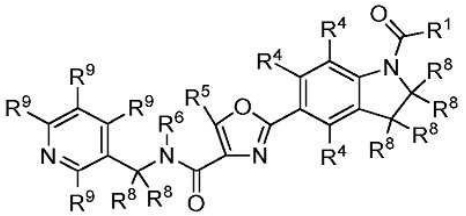
[0286] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

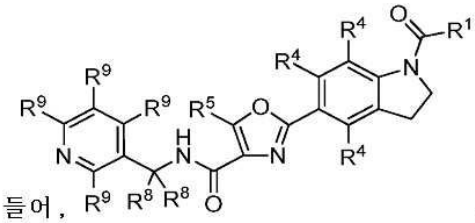
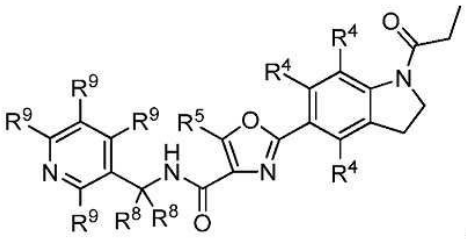
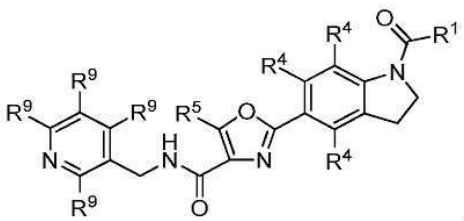
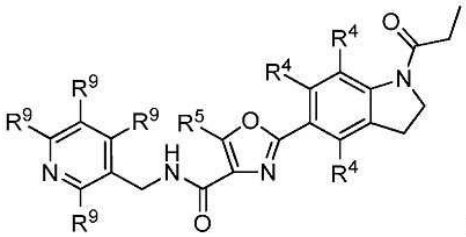


(예를 들어,  ,  ,  , ).

[0287]

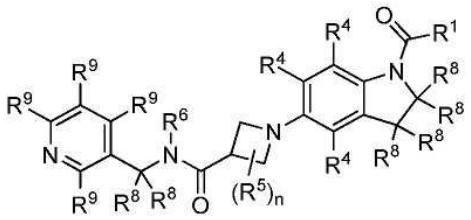
[0288] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

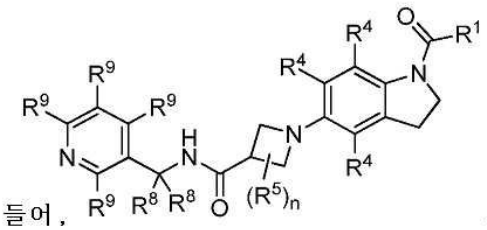
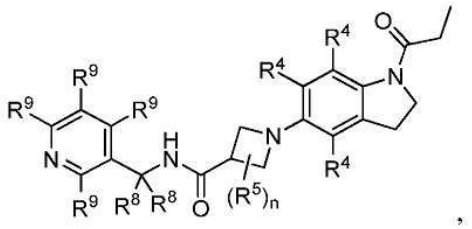
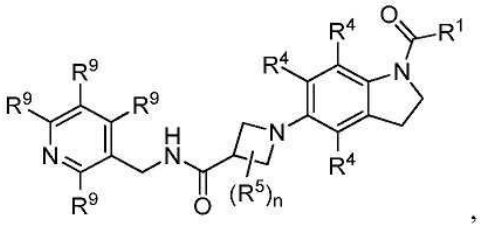
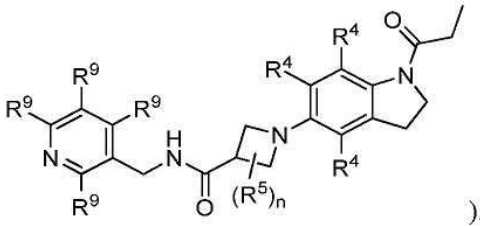


(예를 들어,  ,  ,  , ).

[0289]

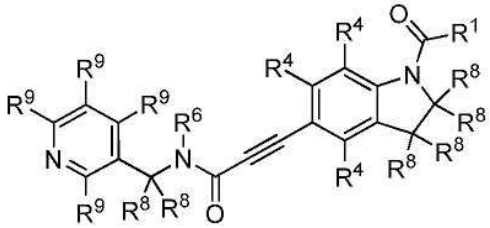
[0290] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

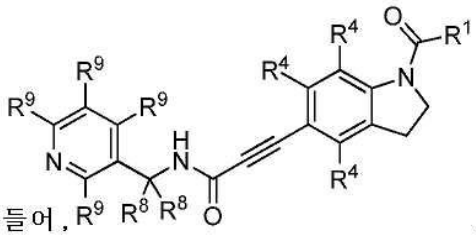
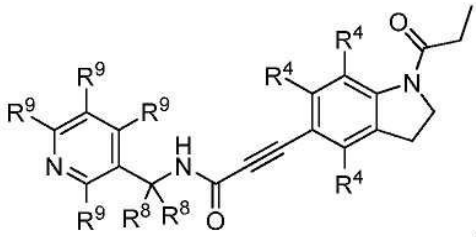
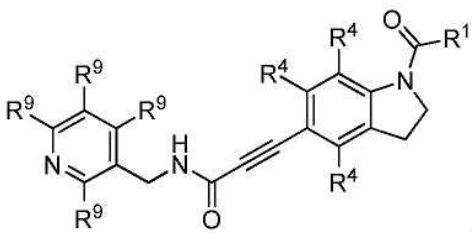
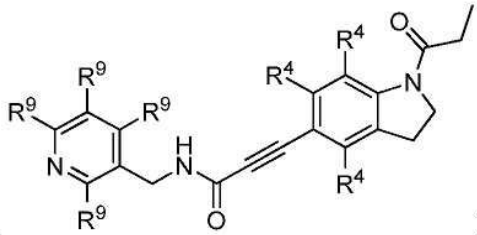


(예를 들어,  ,  ,  , ).

[0291]

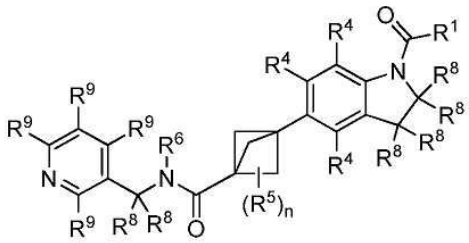
[0292] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:

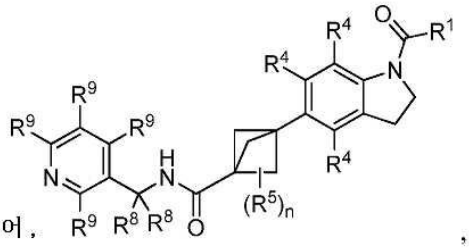
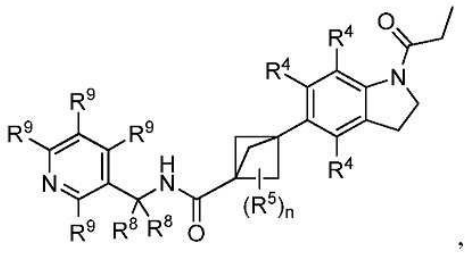


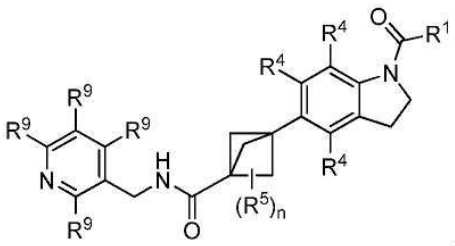
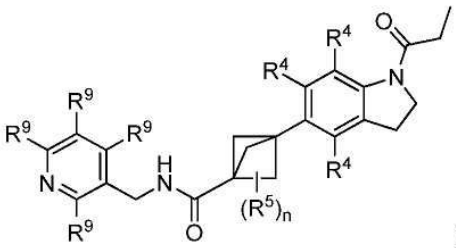
(예를 들어,  ,  ,  , ).

[0293]

[0294] 특정 실시형태에서, 화학식 (I)은 하기 화학식이다:



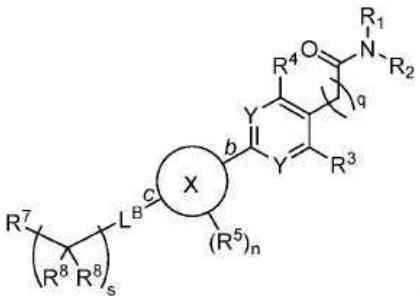
(예를 들어,  ,  ,

 , ).

[0295]

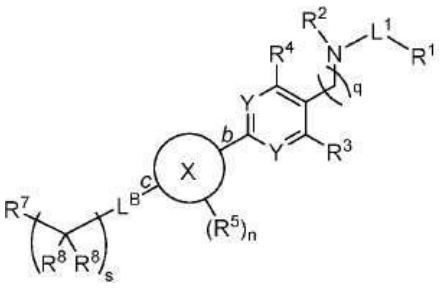
[0296] 특정 실시형태에서, q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 특정 실시형태에서, q는 0이다.

[0297] 특정 실시형태에서, L^A는 $-C(=O)NR^1R^2$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:

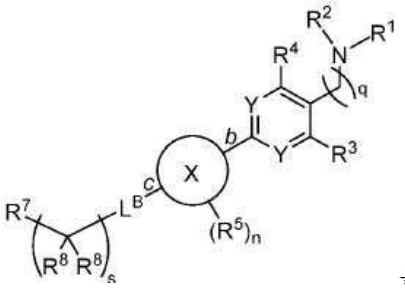
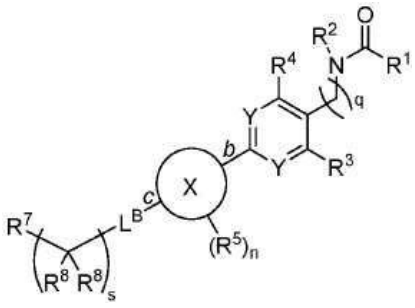


을 가진다. 특정 실시형태에서, q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 특정 실시형태에서, q는 0이다.

[0298] 일부 실시형태에서, L^A는 $-N(R^2)(L^1R^1)$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



을 가진다. 특정 실시형태에서, q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 특정 실시형태에서, q는 0이다. 특정 실시형태에서, L^1은 단일 결합이다. 일부 실시형태에서, 화학

식 (0)의 화합물은 화학식:  을 가진다. 특정 실시형태에서, L^1은 -C(=O)-이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:  을 가진다.

[0299] 특정 실시형태에서, L^1은 단일 결합이다. 특정 실시형태에서, L^1은 -C(=O)-이다.

[0300] 특정 실시형태에서, L^1은 단일 결합이고, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_1 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_2 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_3 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_4 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_5 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 비치환된 C_6 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_1 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_2 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_3 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_4 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_5 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환된 C_6 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^1은 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다.

[0301] 특정 실시형태에서, L^1은 -C(=O)-이고; R^1은 적어도 1개의 이중 결합, 삼중 결합, 또는 헤테로원자를 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬; 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴; 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴; 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴; 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, R^1은 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^1은 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시

형태에서, R^1은 적어도 1개의 삼중 결합을 포함하는 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0302] 특정 실시형태에서, R^2는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^2는 수소가 아니다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^2는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^2는 Me이다. 특정 실시형태에서, R^2는 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^2는 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예컨대 $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^2는 질소 보호기이다.

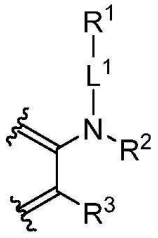
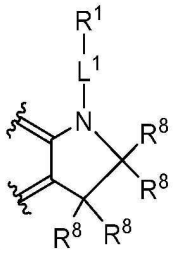
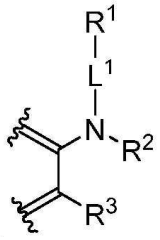
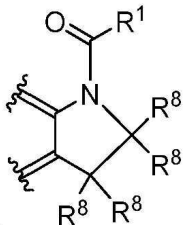
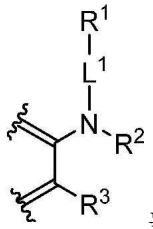
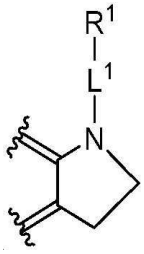
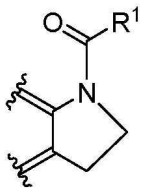
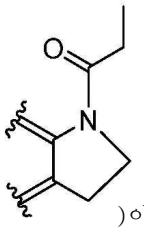
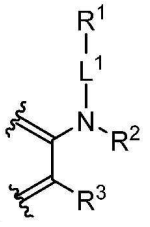
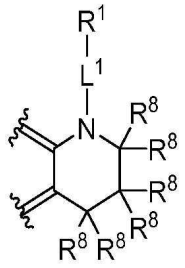
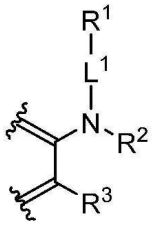
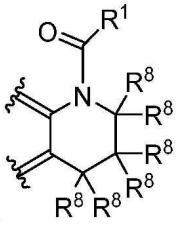
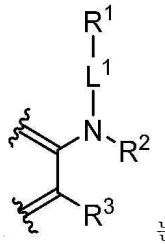
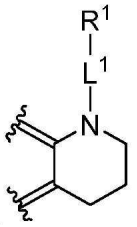
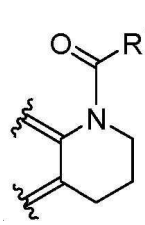
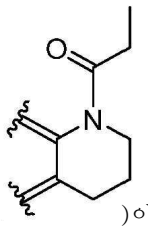
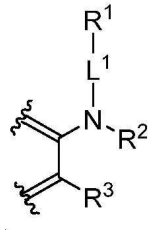
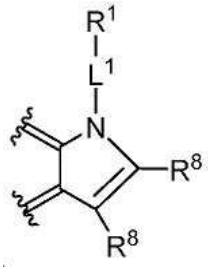
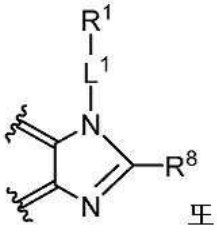
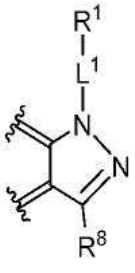
[0303] 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 3- 내지 5-원, 단환식 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 3- 내지 5-원, 단환식 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 페닐이다. 특정 실시형태에서, R^2는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 단환식 헤테로아릴이다.

[0304] 일부 실시형태에서, R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다. 일부 실시형태에서, R^3은 수소이다.

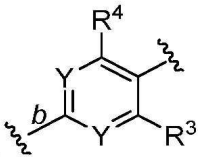
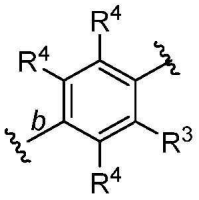
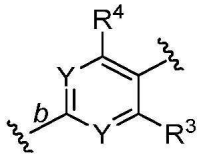
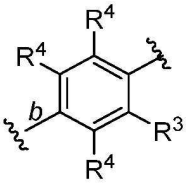
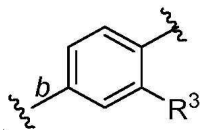
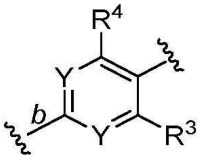
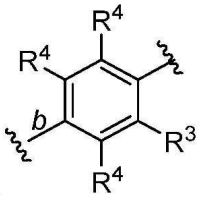
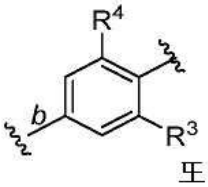
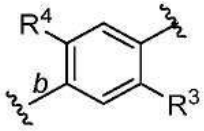
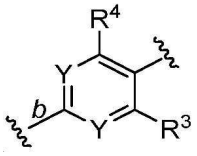
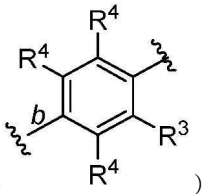
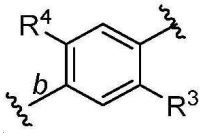
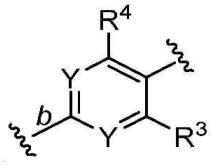
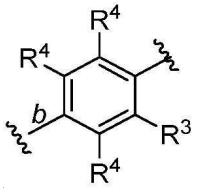
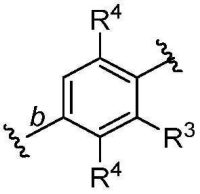
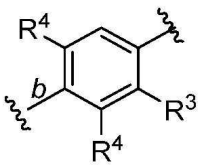
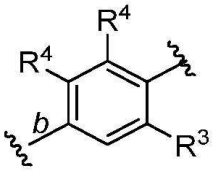
[0305] 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^a$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 $-N(R^a)_2$ 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^3은 할로겐이다. 특정 실시형태에서, R^3은 F이다. 특정 실시형태에서, R^3은 Cl이다. 특정 실시형태에서, R^3은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시형태에서, R^3은 Me이다. 특정 실시형태에서, R^3은 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^3은 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예를 들어, $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^3은 $-OR^a$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 -OH이다. 특정 실시형태에서, R^3은 -O(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)(예를 들어, -OMe)이다. 특정 실시형태에서, R^3은 $-N(R^a)_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 $-NH_2$이다. 특정 실시형태에서, R^3은 $-NHR^a$(예를 들어, -NH(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬), 예를 들어, -NHMe)이다. 특정 실시형태에서, R^3은 -N(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)$_2$, 예를 들어, $-N(Me)_2$)이다. 특정 실시형태에서, R^3은 -CN이다.

[0306] 특정 실시형태에서, R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, R^a의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^a의 예에 수소는 없다. 특정 실시형태에서, R^a의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시형태에서, R^a의 적어도 하나의 예는 Me이다. 특정 실시형태에서, R^a의 적어도 하나의 예는 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^a의 적어도 하나의 예는 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예를 들어, $-CF_3$)이다.

[0307] 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 비치환된, 5-원, 단환식, 헤테로사이클릴을 형성한다. 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께

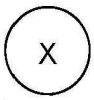
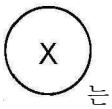
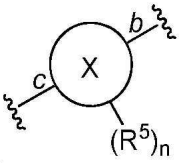
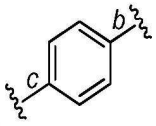
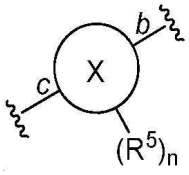
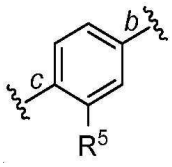
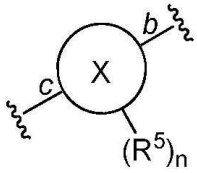
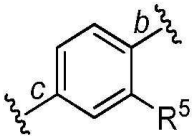
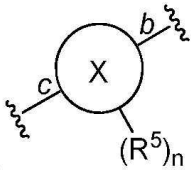
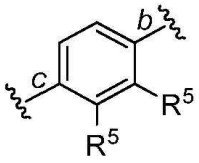
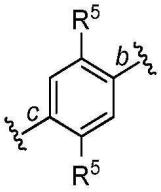
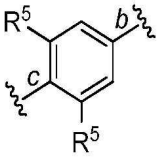
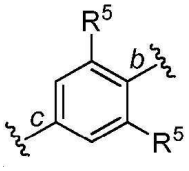
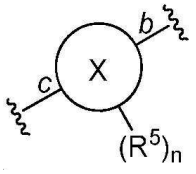
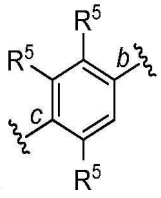
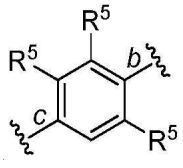
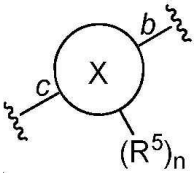
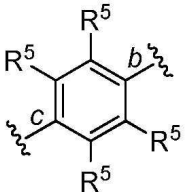
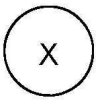
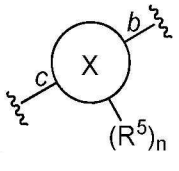
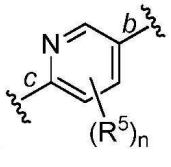
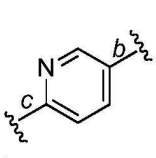
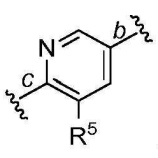
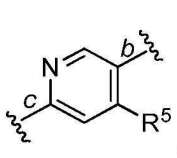
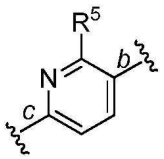
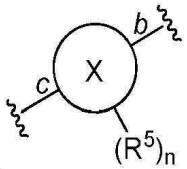
결합되어 치환된, 5-원, 단환식, 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  , 예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  , 예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환된, 5-원, 단환식, 헤테로아릴을 형성한다. 특정 실시형태에서,  는,  ,  또는  이다.

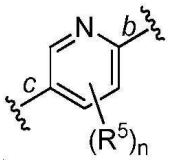
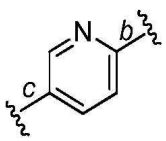
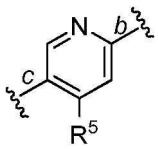
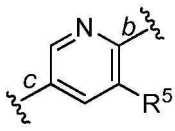
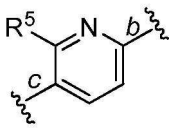
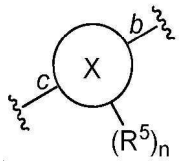
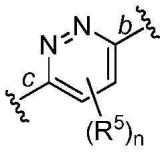
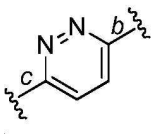
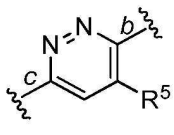
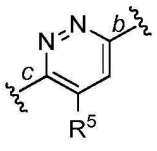
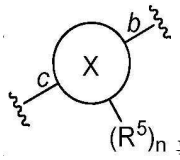
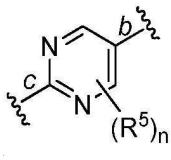
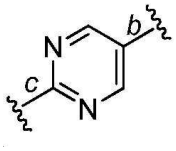
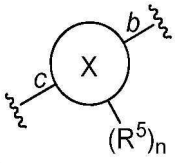
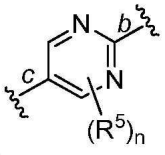
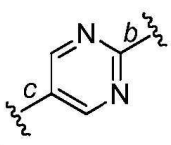
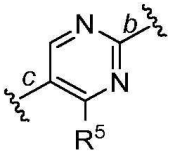
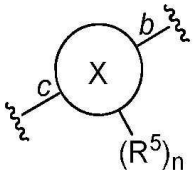
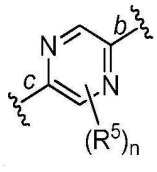
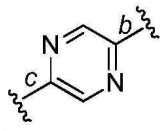
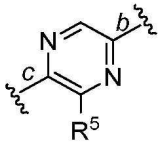
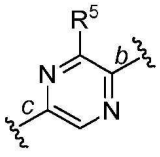
[0308] 특정 실시형태에서, Y의 적어도 하나의 예는 CR^4이다. 특정 실시형태에서, Y의 각각의 예는 CR^4이다. 특정 실시형태에서, Y의 적어도 하나의 예는 N이다. 특정 실시형태에서, Y의 각각의 예는 N이다.

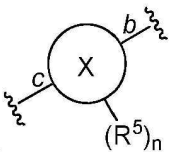
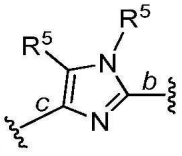
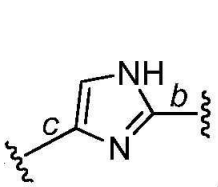
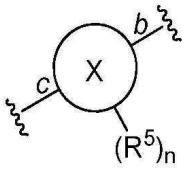
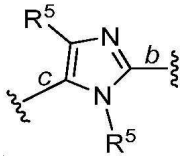
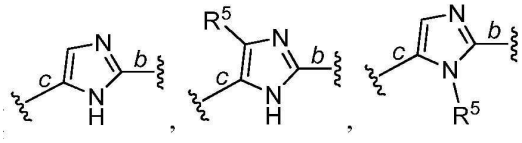
[0309] 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  (예를 들어, )는  이다. 특정 실시형태에서,  (예를 들어, )는  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서,  (예를 들어, )는  이다. 특정 실시형태에서,  (예를 들어, )는,  ,  또는  이다.

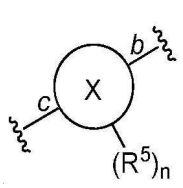
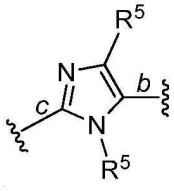
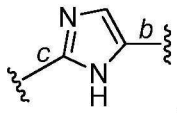
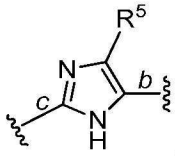
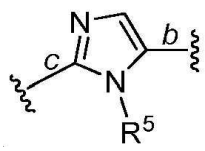
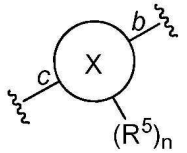
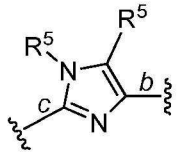
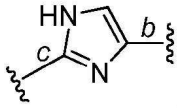
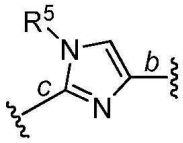
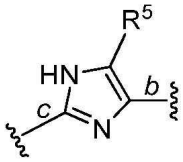
[0310] 특정 실시형태에서, R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^4의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 수소가 아니다. 특정 실시형태에서, R^4의 예에 수소는 없다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 할로겐 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 할로겐이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 F이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 Cl이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 Me이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예를 들어, $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 $-OR^a$이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 -OH이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의

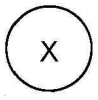
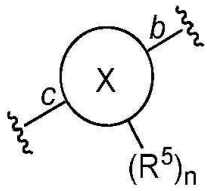
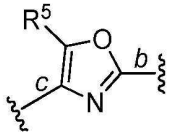
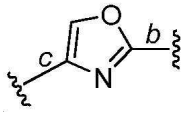
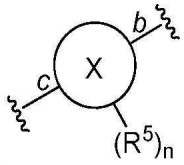
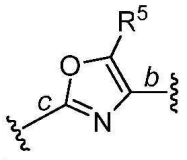
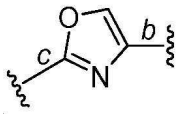
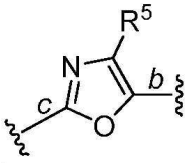
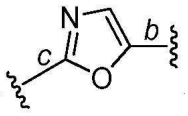
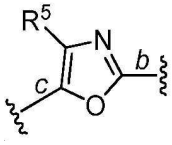
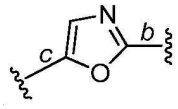
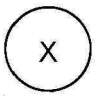
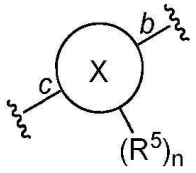
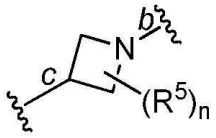
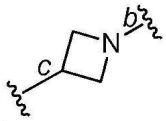
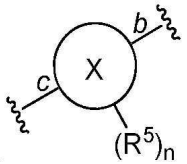
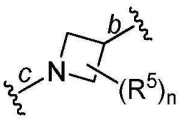
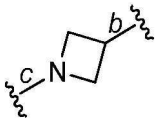
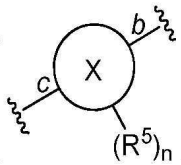
예는 -O(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)(예를 들어, -OMe)이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 $-N(R^a)_2$이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 $-NH_2$이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 $-NHR^a$(예를 들어, -NH(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬), 예를 들어, -NHMe)이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 -N(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)$_2$, 예를 들어, $-N(Me)_2$)이다. 특정 실시형태에서, R^4의 적어도 하나의 예는 -CN이다.

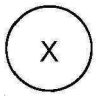
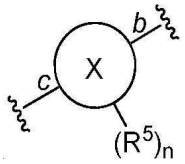
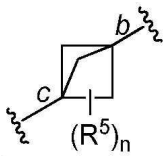
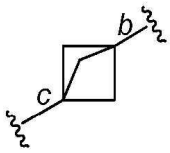
[0311] 특정 실시형태에서,  는 6-원, 단환식 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서,  는 페닐이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  ,  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  ,  ,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는


(예를 들어,  ,  ,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  ,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  ,  , )이다.

[0312] 특정 실시형태에서,  는 이미다졸릴이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정

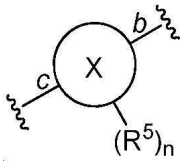
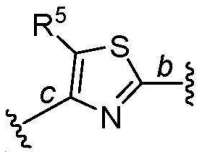
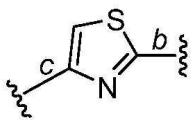
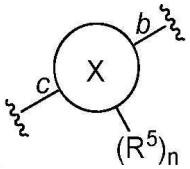
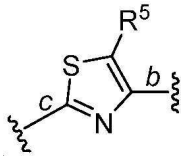
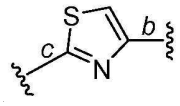
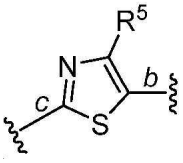
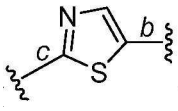
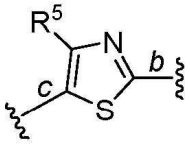
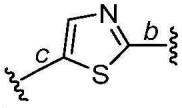
실시형태에서,  는  (예를 들어,  ,  , )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어,  ,  , )이다.

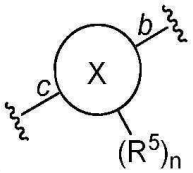
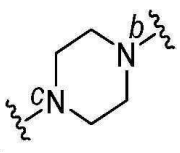
[0313] 특정 실시형태에서,  는 옥사졸릴이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, ),  (예를 들어, ) 또는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는 아제티딘일이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는 -C≡C-이다. 특정 실

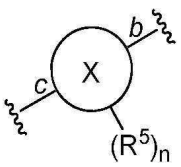
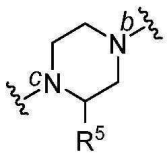
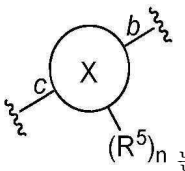
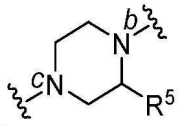
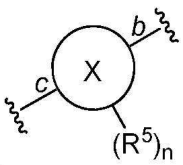
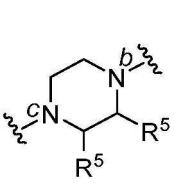
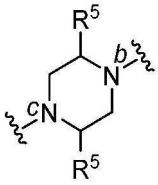
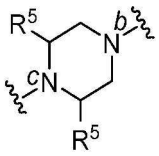
시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다.

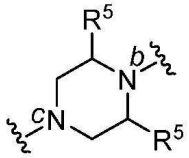
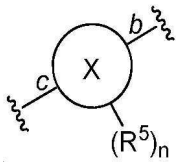
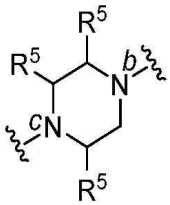
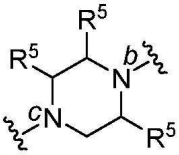
[0314] 특정 실시형태에서, 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 파라이다. 특정 실시형태에서, 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타이다.

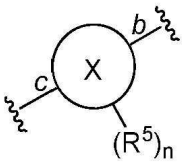
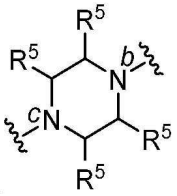
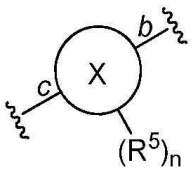
[0315] 특정 실시형태에서,  이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 파라이다. 특정 실시형태에서,  이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타이다.

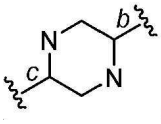
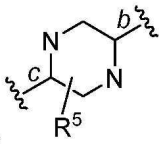
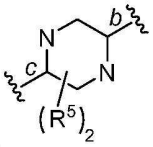
[0316] 특정 실시형태에서,  는 티아졸릴이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, )이다. 특정 실시형태에서,  는  (예를 들어, ),  (예를 들어, ) 또는  (예를 들어, )이다.

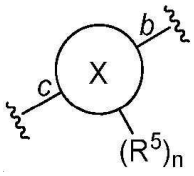
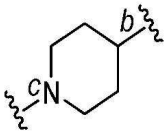
[0317] 특정 실시형태에서,  는 6-원, 단환식 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서,  는 피페라진일이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정

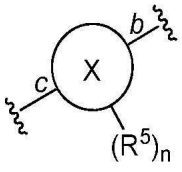
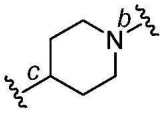
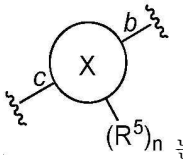
실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는  ,  , 

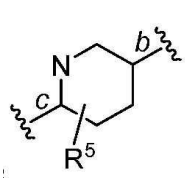
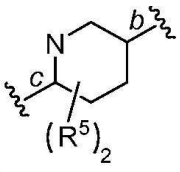
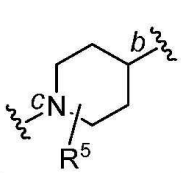
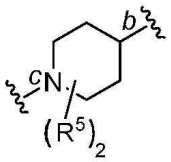
또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다.

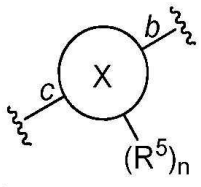
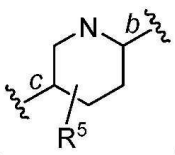
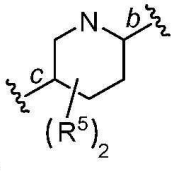
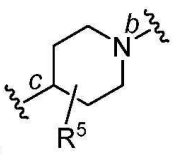
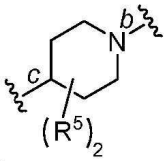
특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는

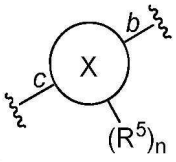
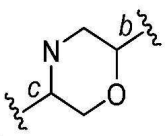
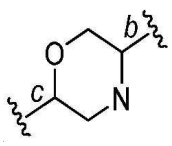
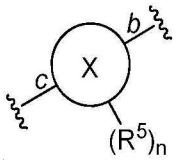
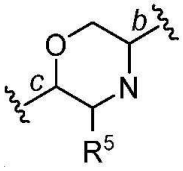
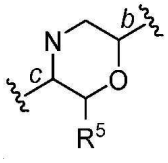
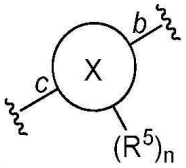
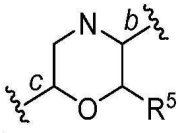
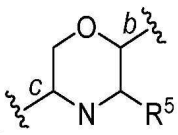
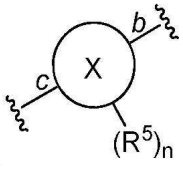
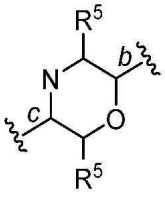
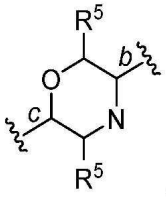
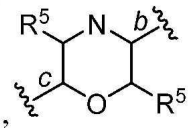
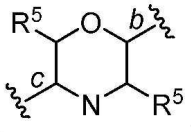
 ,  또는  이다.

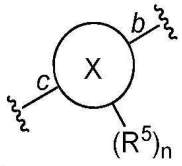
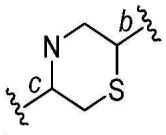
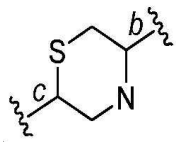
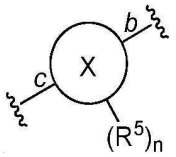
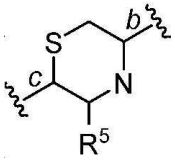
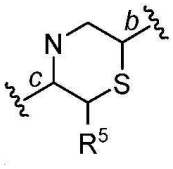
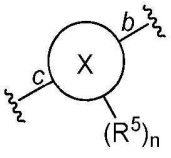
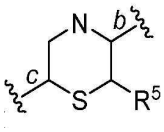
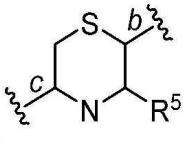
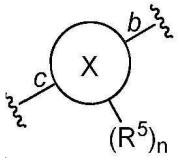
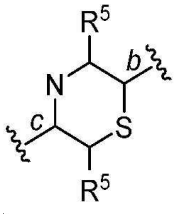
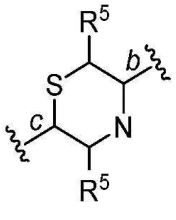
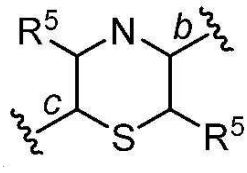
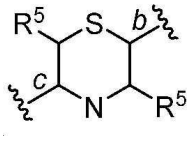
[0318] 특정 실시형태에서,  는 피페리딘일이다. 특정 실시형태에서,  는  이다.

특정 실시형태에서,  는  이다. 특정 실시형태에서,  는

 ,  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서,

 는  ,  ,  또는  이다.

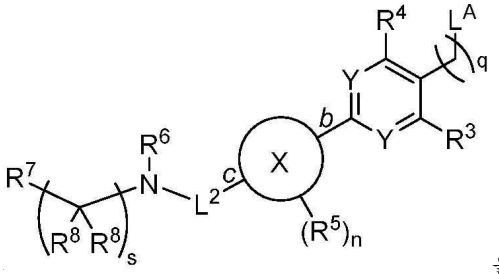
[0319] 일부 실시형태에서,  는 몰폴린일이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  ,  ,  또는  이다.

[0320] 일부 실시형태에서,  는 티오몰폴린일이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  또는  이다. 특정 실시형태에서,  는  ,  ,  또는  이다.

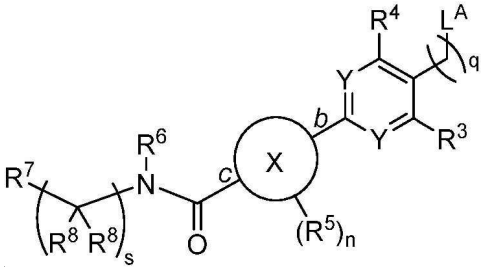
[0321] 특정 실시형태에서, R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^5의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 수소가 아니다. 특정 실시형태에서, R^5의 예에 수소는 없다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 할로겐이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 F이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 Cl이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 치환 또

는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 Me이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예를 들어, $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 $-OR^a$이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 -OH이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 -O(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)(예를 들어, -OMe)이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 $-N(R^a)_2$이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 $-NH_2$이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 $-NHR^a$(예를 들어, -NH(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬), 예를 들어, -NHMe)이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 -N(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)$_2$, 예를 들어, $-N(Me)_2$)이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^5의 적어도 하나의 예는 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^a$이다.

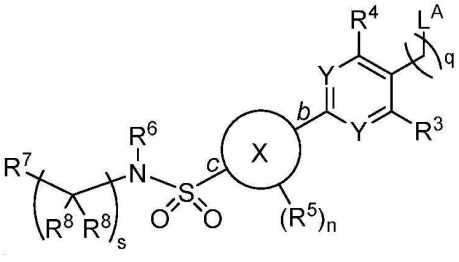
[0322] 일부 실시형태에서, L^B는 $-N(R^6)L^2-$이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



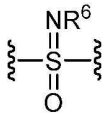
을 가진다. 일부 실시형태에서, L^2는 C=O이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



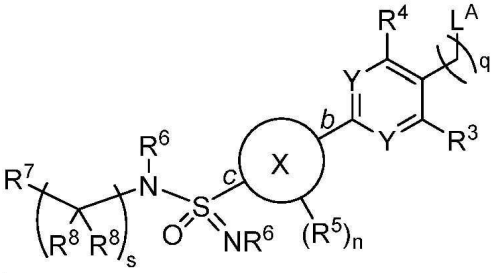
을 가진다. 일부 실시형태에서, L^2는 $S(=O)_2$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



을 가진다. 특정 양상에서, L^2는

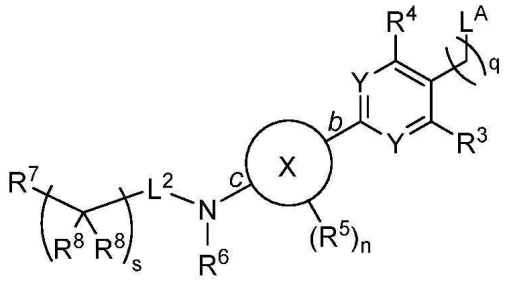


이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:

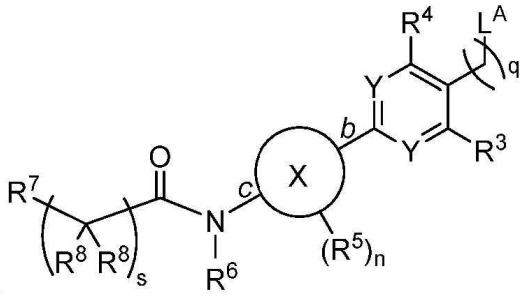


을 가진다. 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 수소이다. 일부 실시형태에서, 하나의 R^6은 메틸이고, 하나의 R^6은 수소이다.

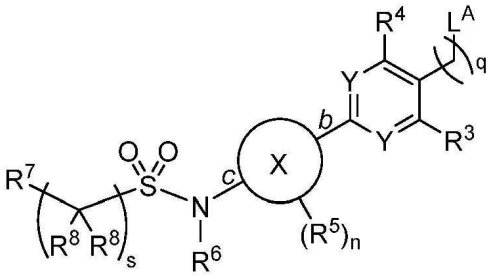
[0323] 특정 실시형태에서, L^B는 $-L^2N(R^6)-$이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:

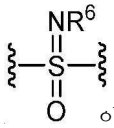


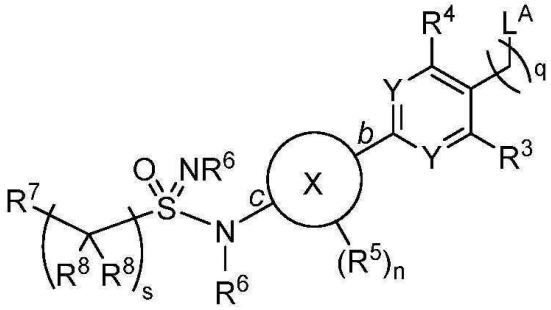
을 가진다. 일부 실시형태에서, L^2는 C=O이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



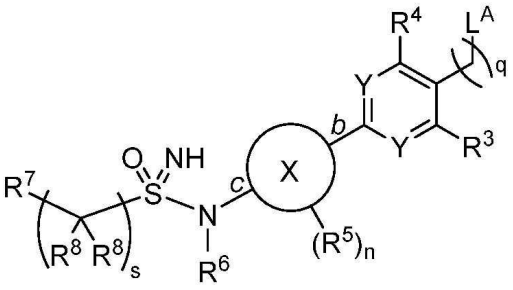
를 가진다. 일부 실시형태에서, L^2는 $S(=O)_2$이다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



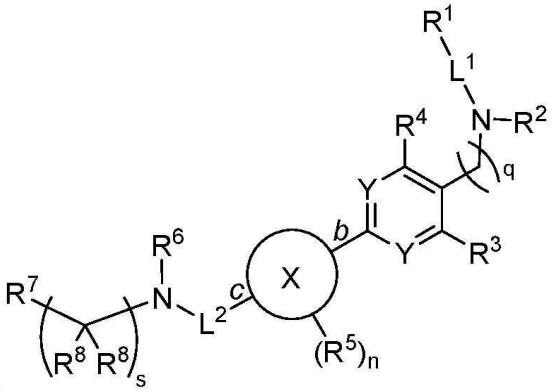
을 가진다. 특정 양상에서, L^2는  이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:



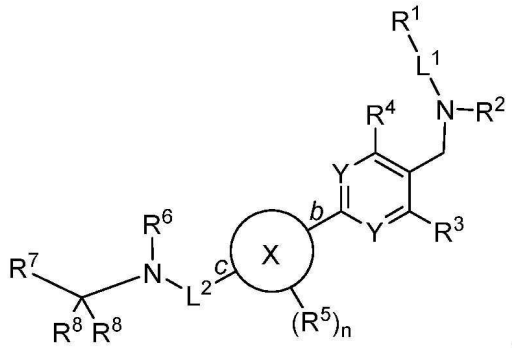
을 가진다. 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 수소이다. 일부 실시형태에서, 하나의 R^6은 메틸이고, 하나의 R^6은 수소이다. 일부 실시형



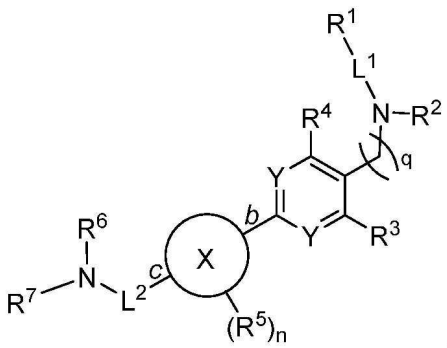
태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식: 을 가진다.



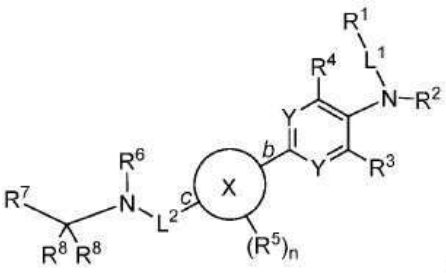
[0324] 특정 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식 (0'): 를 가진다. 특정 실시형태에서, 화학식 (0')의 화합물은 화학식:



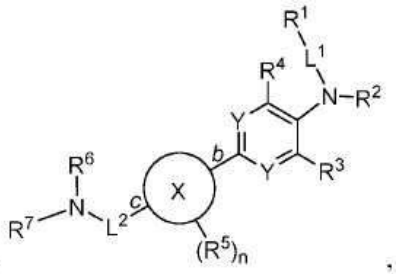
,



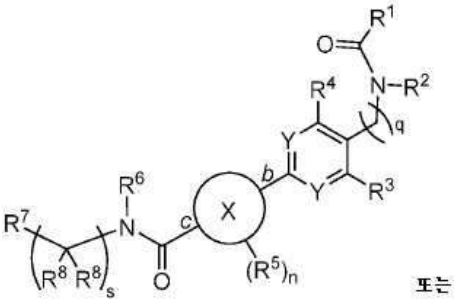
,



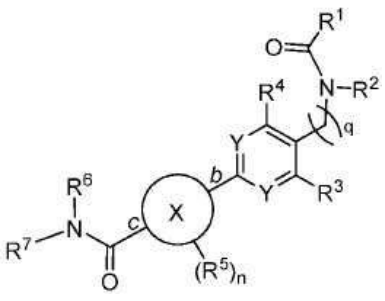
,



,

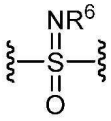
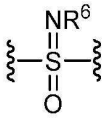
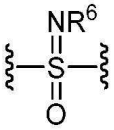


또는



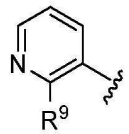
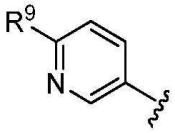
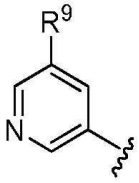
[0325] 이다.

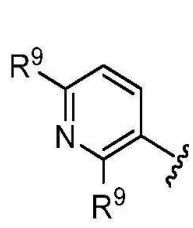
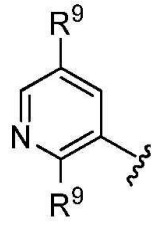
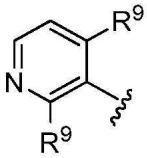
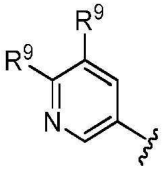
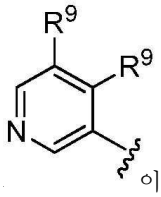
[0326] 특정 실시형태에서, L^2는 -C(=O)-이다. 특정 실시형태에서, L^2는 $-S(=O)_2-$이다.

[0327] 특정 실시형태에서, L^2는  이다. 일부 실시형태에서, L^2는  이고, R^6는 수소이다. 일부 실시형태에서, L^2는  이고, R^6은 메틸이다.

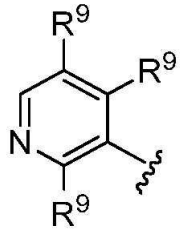
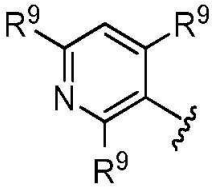
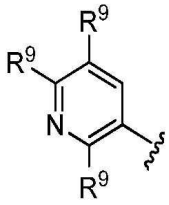
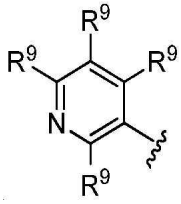
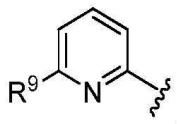
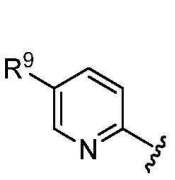
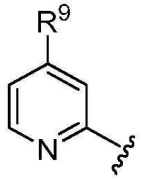
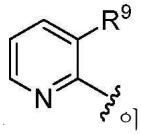
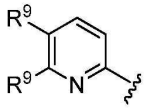
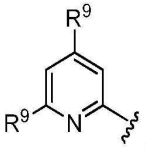
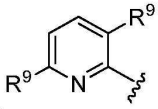
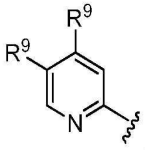
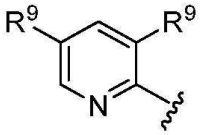
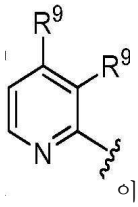
[0328] 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 수소이다. 특정 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, Me)이다. 특정 실시형태에서, R^6의 각각의 예는 동일하다. 일부 실시형태에서, R^6의 각각의 예는 상이하다.

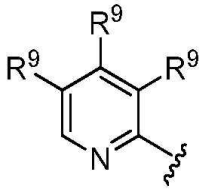
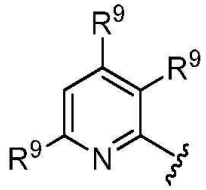
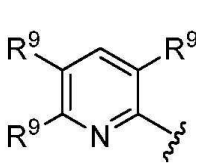
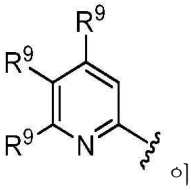
[0329] 특정 실시형태에서, R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이다. 특정 실시형태에서, R^6은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, R^6은 수소이다. 특정 실시형태에서, R^6은 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, Me)이다.

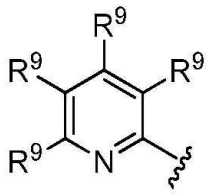
[0330] 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 페닐이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 5- 내지 6-원, 단환식 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환된 또는 비치환된 피리딘일, 치환된 또는 비치환된 피리미딘일, 또는 치환 또는 비치환된 피리다진일이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 3-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, R^7은 비치환된 3-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, R^7은  ,  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서, R^7은

 ,  ,  ,  ,  또는  이다.



특정 실시형태에서, R^7은 이다. 특정 실시형태에서, R^7은  ,  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서, R^7은  이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 2-피리딘일 또는 4-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, R^7은 치환 또는 비치환된, 2-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, R^7은 비치환된 2-피리딘일이다. 특정 실시형태에서, R^7은  ,  ,  또는  이다. 특정 실시형태에서, R^7은  ,  ,  ,  ,  또는  이다.

특정 실시형태에서, R^7은  ,  ,  또는  이다.

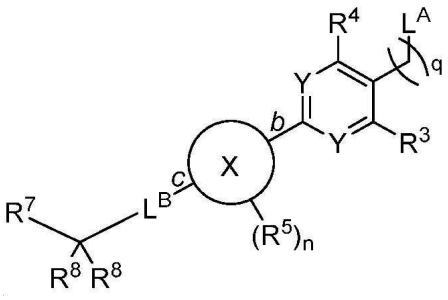
특정 실시형태에서, R^7은  이다.

[0331] 특정 실시형태에서, R^8의 각각의 예는 독립적으로 $-OR^a$, $-N(R^a)_2$ 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^8의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^8의 적어도 하나의 예는 할로겐 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R^8의 적어도 하나의 예는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, Me)이다. 특정 실시형태에서, R^8의 적어도 하나의 예는 할로겐의 적어도 하나의 예(예를 들어, F)로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다.

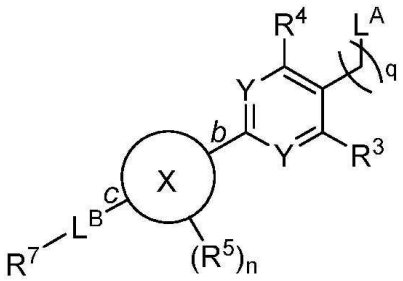
[0332] R^9의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^9의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^9의 각각의 예는 수소이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 수소가 아니다. 특정 실시형태에서, R^9의 예에 수소는 없다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 할로겐이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 F이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 Cl이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬(예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬)이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 Me이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 Et, Pr 또는 Bu이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 플루오린화된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 플루오린화된 메틸, 예를 들어, $-CF_3$)이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 $-OR^a$이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 -OH이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 -O(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)(예를 들어, -OMe)이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 $-N(R^a)_2$이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 $-NH_2$이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 $-NHR^a$(예를 들어, -NH(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬), 예를 들어, -NHMe)이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 -N(치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬)$_2$, 예를 들어, $-N(Me)_2$)이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 -CN이다. 특정 실시형태에서, R^9의 적어도 하나의 예는 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬 또는 $-OR^a$이다.

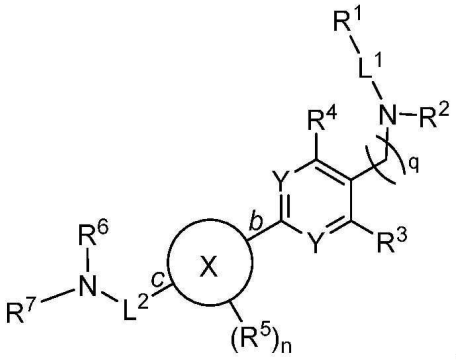
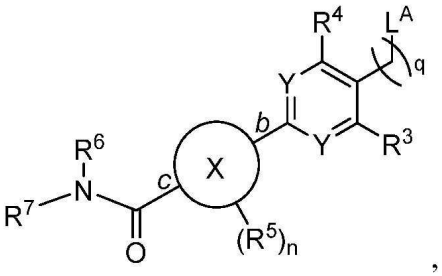
[0333] 일부 실시형태에서, s는 1이다. 특정 실시형태에서, s는 0이다.

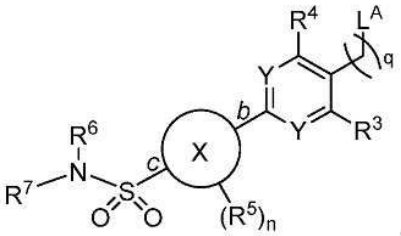
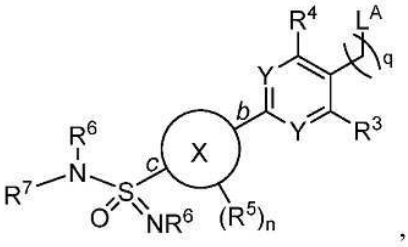
[0334] 특정 실시형태에서, s는 1이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0)의 화합물은 화학식:

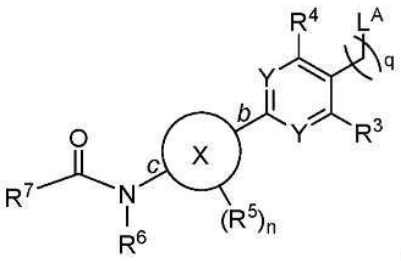
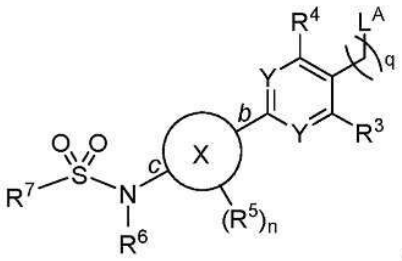


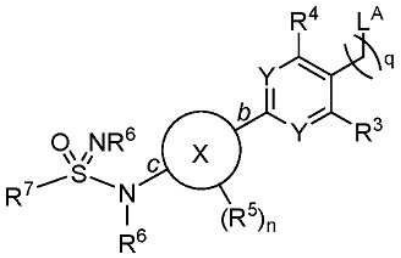
을 가진다. 일부 실시형태에서, s는 0이다. 특정 실시형태에서, 화학식

(0)의 화합물은 화학식:  을 가진다. 일부 실시형태에서, s는 0이고, 화학식

(0)의 화합물은:  ,  ,

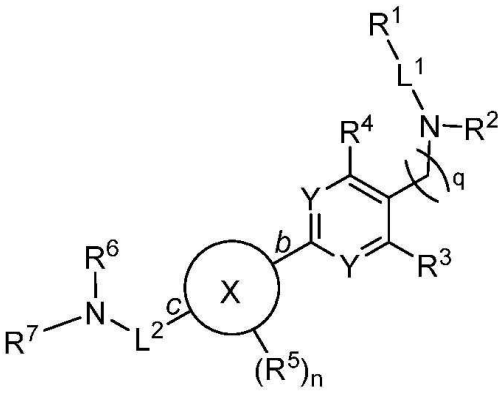
 ,  ,

 ,  , 및

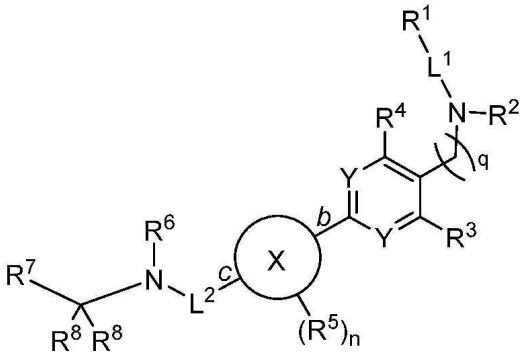
 로 이루어진 화학식의 군으로

[0335] 부터 선택된다.

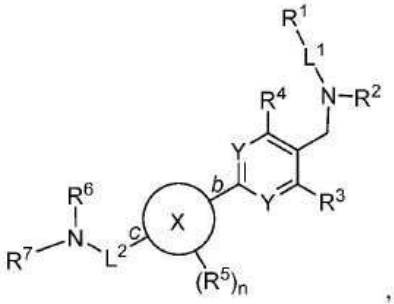
[0336] 특정 실시형태에서, s는 1이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (0')의 화합물은 화학식:



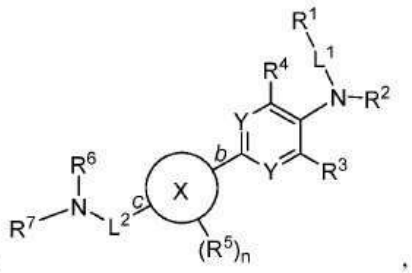
을 가진다. 일부 실시형태에서, s는 0이다. 특정 실시형태에서, 화



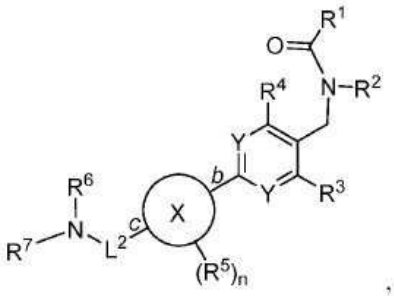
학식 (0')의 화합물은 하기 화학식을 가진다: . 일부 실시형태에서, s는 0이고, 화학식 (0')의 화합물은:



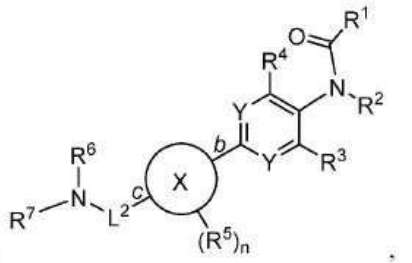
,



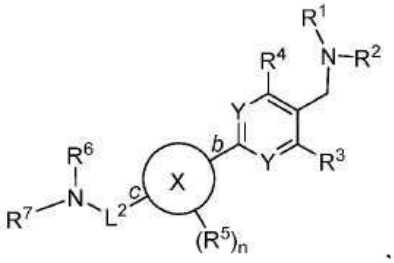
,



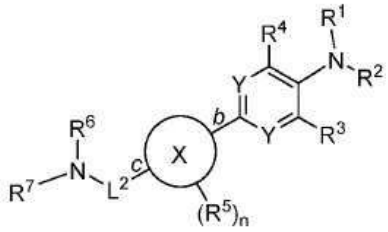
,



,



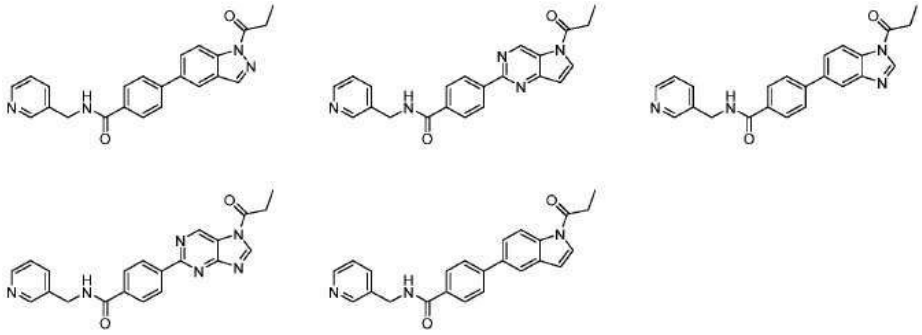
, 및



로 이루어진 화학식의 군으로부터 선택된다.

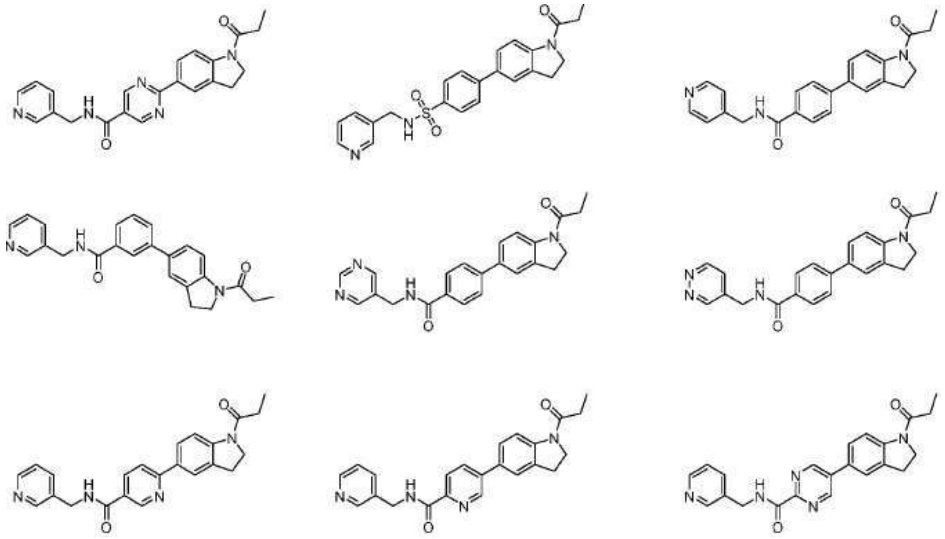
[0337]

[0338] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



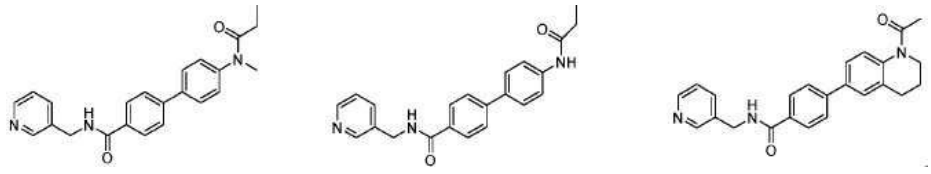
[0339] .

[0340] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



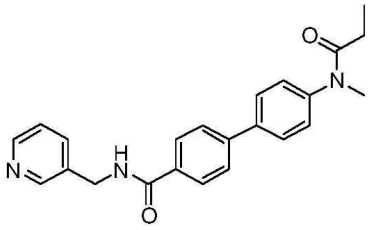
[0341] .

[0342] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



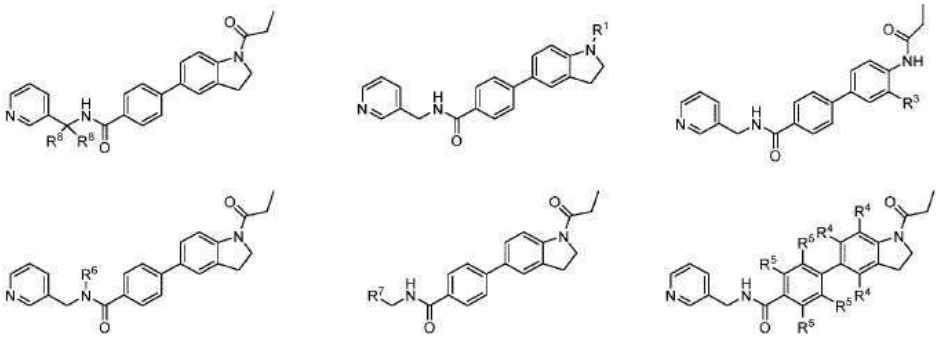
[0343] .

[0344] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

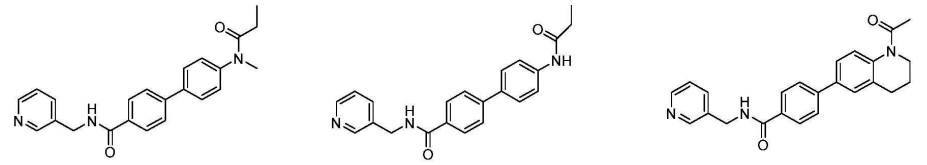


[0345] .

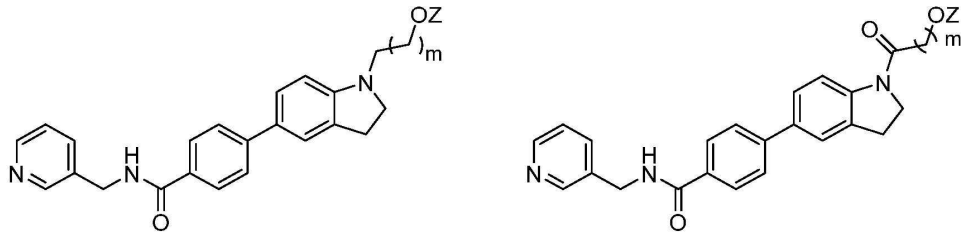
[0346] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

[0347] 

[0348] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

[0349] 

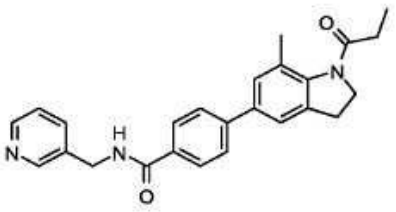
[0350] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

[0351] 

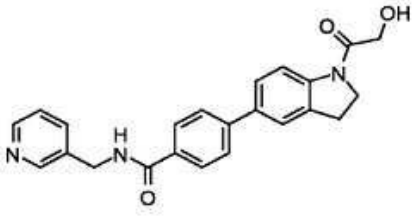
[0352] Z는 수소 또는 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0353] m은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

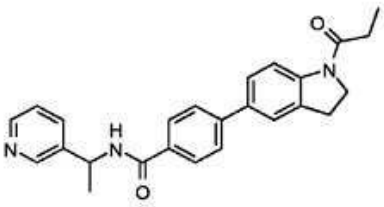
[0354] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 가진다:



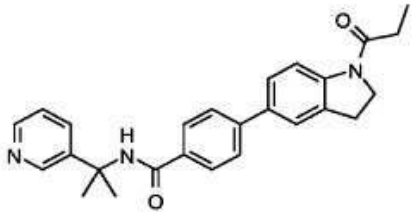
I-17



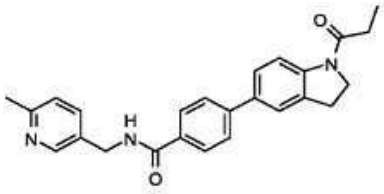
I-47



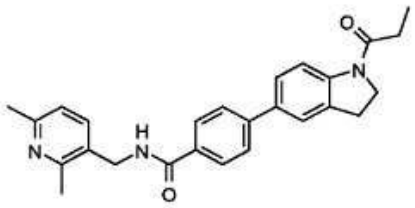
I-57



I-58

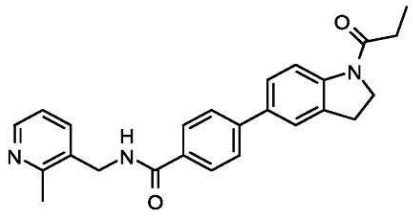


I-59



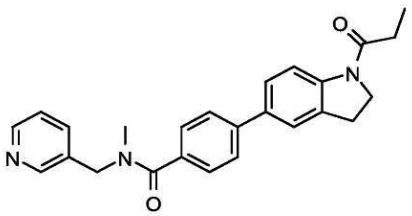
I-60

[0355]



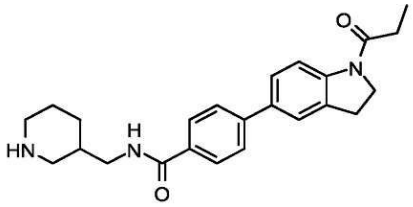
,

I-61



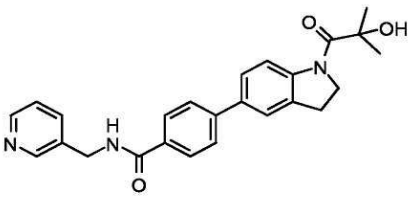
,

I-62



,

I-63



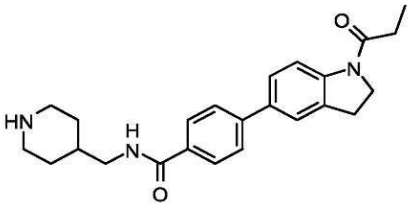
,

I-68



,

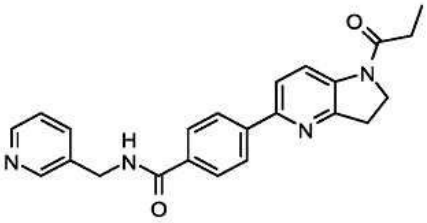
I-69 의 모노포메이트 염



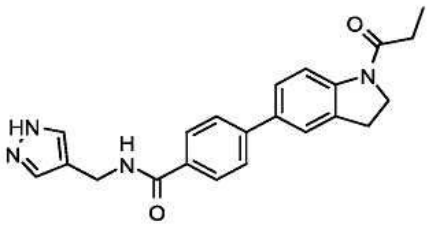
,

I-70

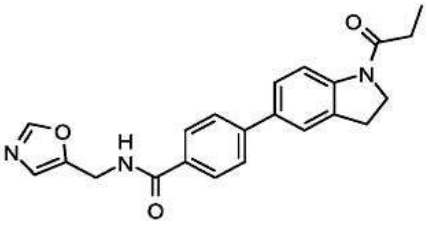
[0356]



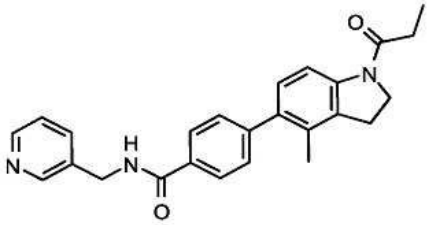
I-71



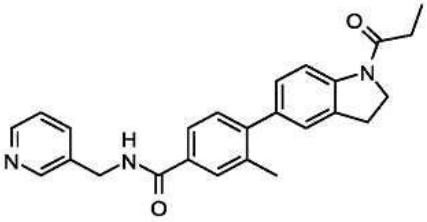
I-72



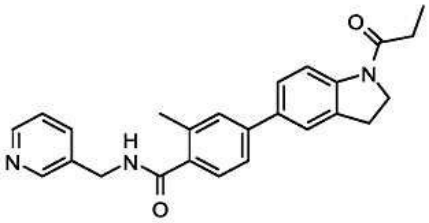
I-73



I-80

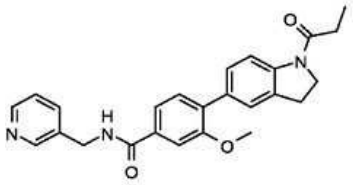


I-91

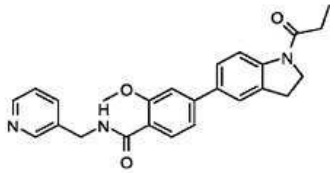


I-93

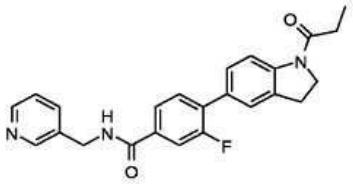
[0357]



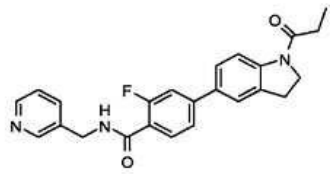
I-94



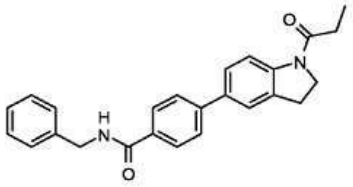
I-96



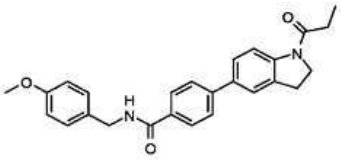
I-97



I-98

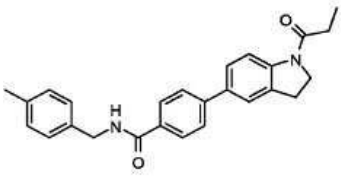


I-152

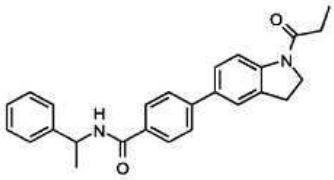


I-156

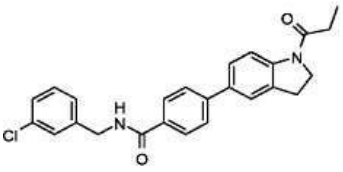
[0358]



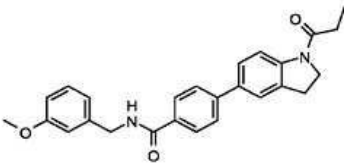
I-157



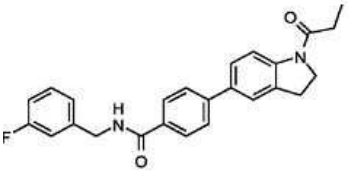
I-160



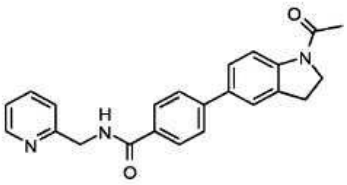
I-168



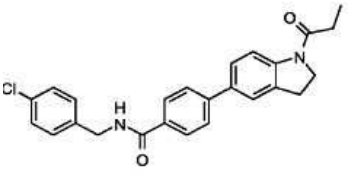
I-171



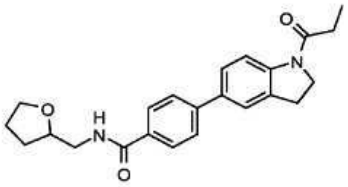
I-174



I-175

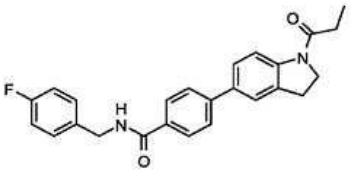


I-176

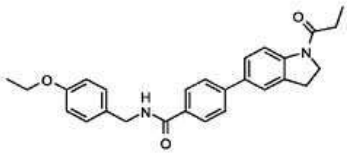


I-178

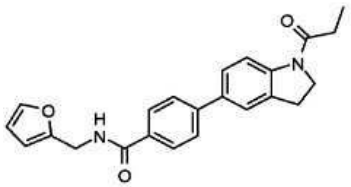
[0359]



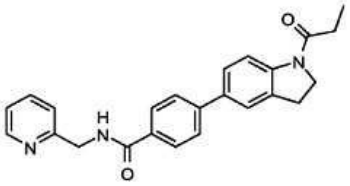
I-179



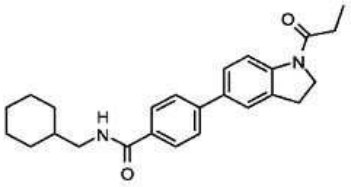
I-180



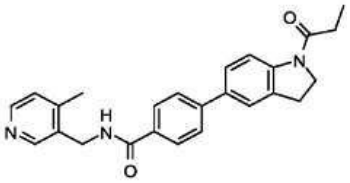
I-181



I-185

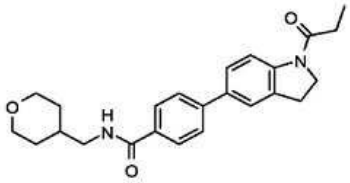


I-186

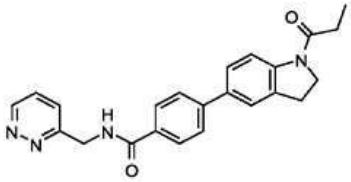


I-188

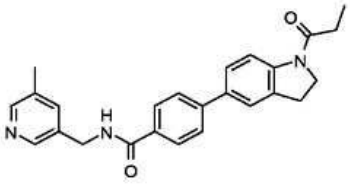
[0360]



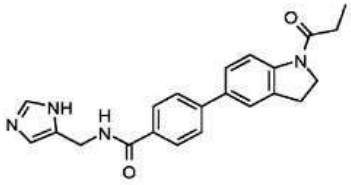
I-191



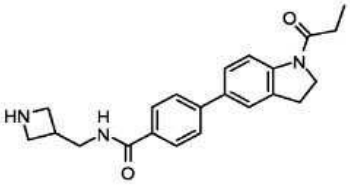
I-197



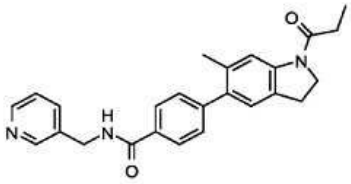
I-198



I-199

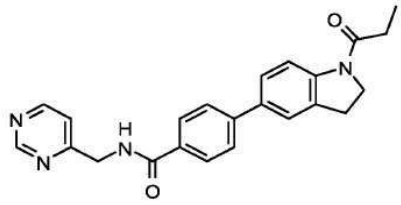


I-200

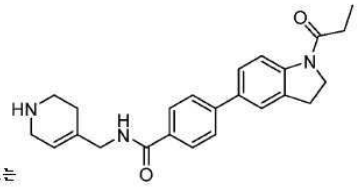


I-203

[0361]



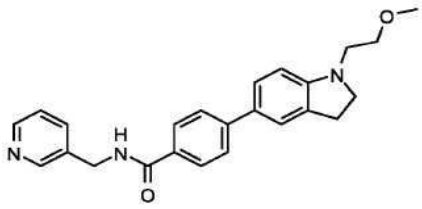
, 또는



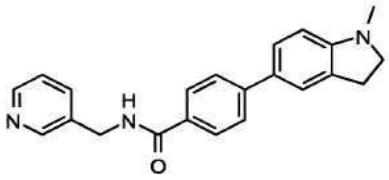
[0362] I-204 I-69

[0363] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그.

[0364] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

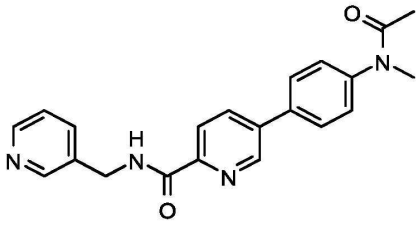


또는



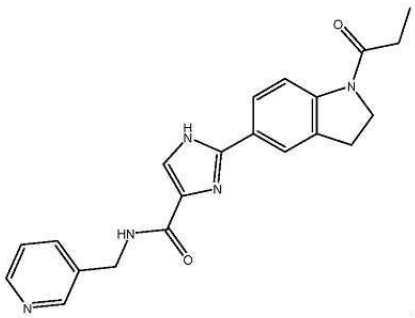
[0365] I-53 I-75 .

[0366] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

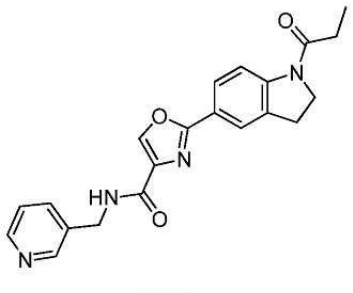


[0367] I-202 .

[0368] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:

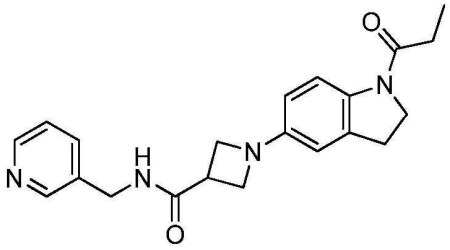


, 또는



[0369] I-208 I-187 .

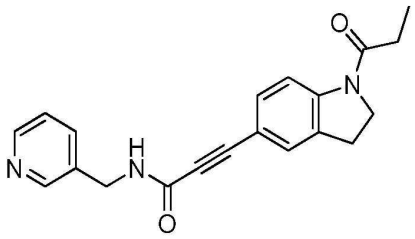
[0370] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



I-209

[0371]

[0372] 특정 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다:



I-201

[0373]

[0374] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물(본 명세서에 기재된 화합물)은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (0) 또는 (0')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

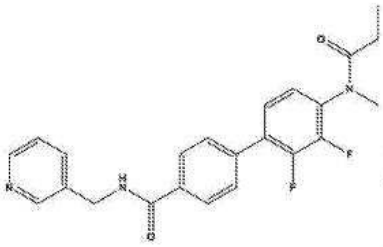
[0375] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물(본 명세서에 기재된 화합물)은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0376] 본 개시내용의 화합물은 안전한 시험관내 약학 프로파일을 가질 수 있다. 특정의 유사한 공지된 화합물에 비해, 본 개시내용의 화합물은 더 안전한(예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 500% 또는 적어도 1,000% 더 안전한) 시험관내 약학 프로파일을 가질 수 있다.

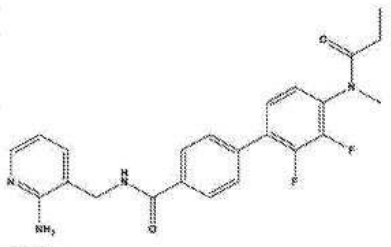
[0377] 본 개시내용의 화합물은 높은 수용해도를 가질 수 있다. 특정의 유사한 공지된 화합물에 비해, 본 개시내용의 화합물은 더 높은(예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 500% 또는 적어도 1,000% 더 높은) 수용해도를 가질 수 있다.

[0378] 본 개시내용의 화합물은 높은 마이크로솜 안정성을 가질 수 있다. 특정의 유사한 공지된 화합물에 비해, 본 개시내용의 화합물은 더 높은(예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 500% 또는 적어도 1,000% 더 높은) 마이크로솜 안정성을 가질 수 있다.

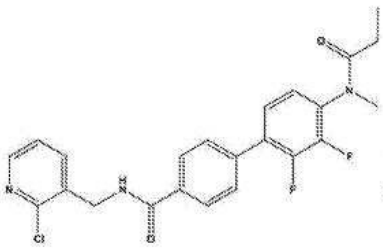
[0379] 본 개시내용의 예시적인 화합물은 표 A, 표 5의 화합물, 및 다음의 화합물을 포함한다:



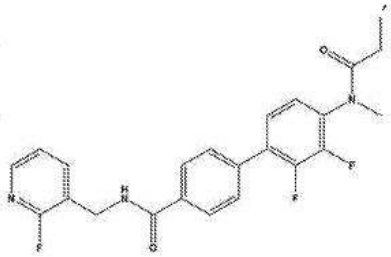
I-T 460



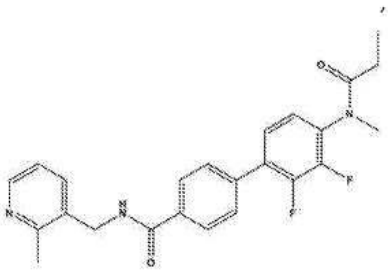
I-T 461



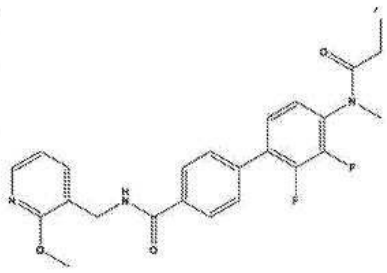
I-T 462



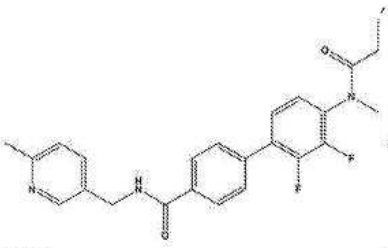
I-T 463



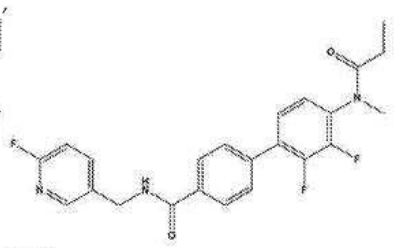
I-T 464



I-T 465

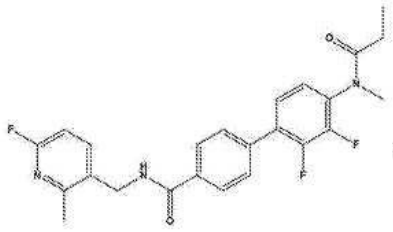


I-T 466

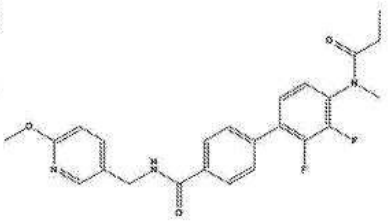


I-T 467

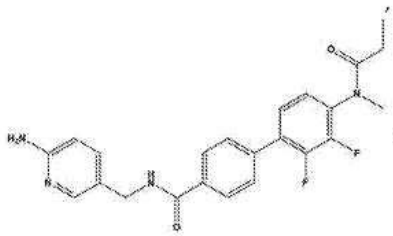
[0380]



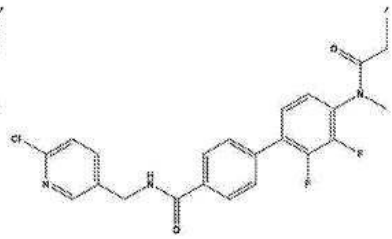
I-T 468



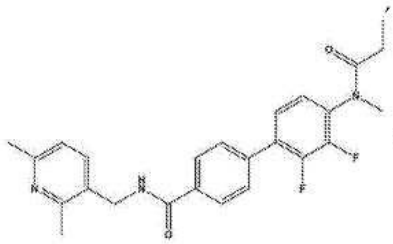
I-T 469



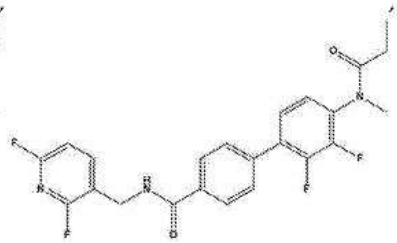
I-T 470



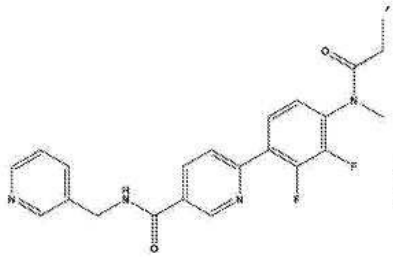
I-T 471



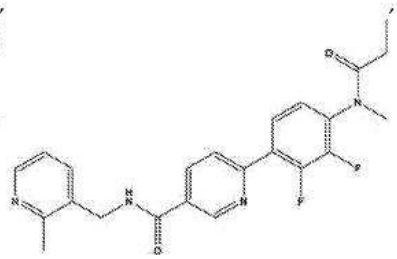
I-T 472



I-T 473

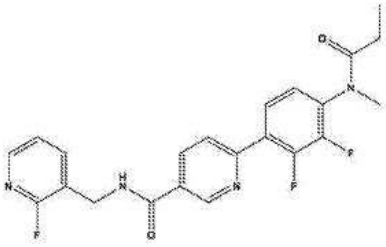


I-T 474

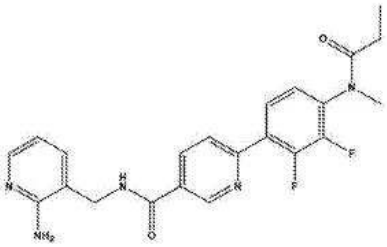


I-T 475

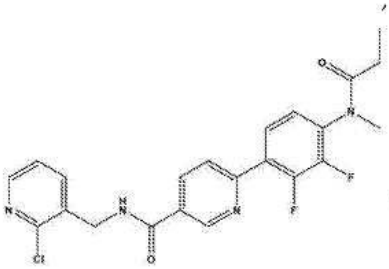
[0381]



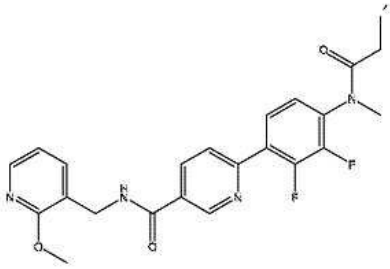
I-T 476



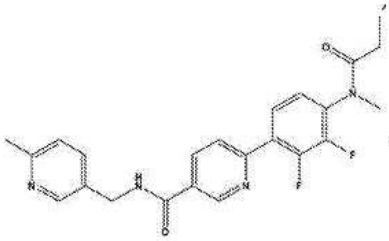
I-T 477



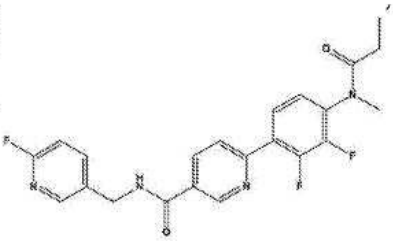
I-T 478



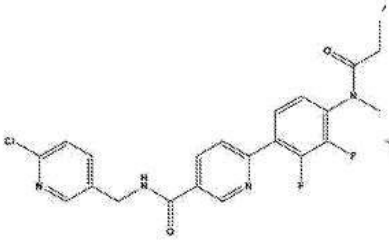
I-T 479



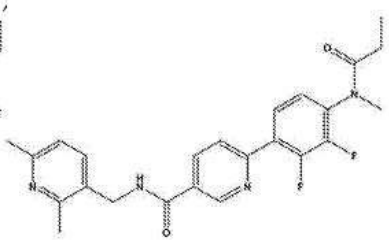
I-T 480



I-T 481

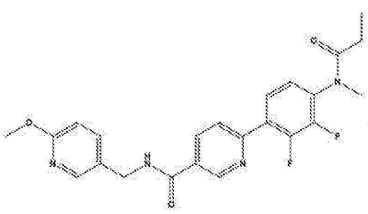


I-T 482

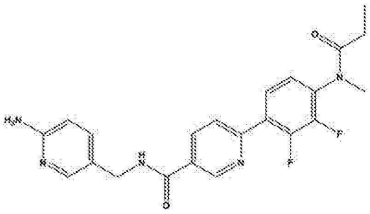


I-T 483

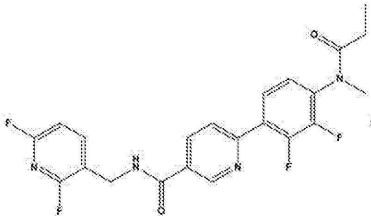
[0382]



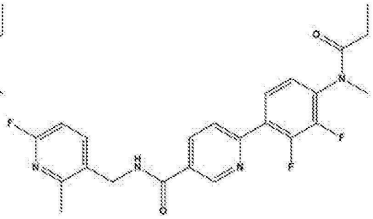
I-T 484



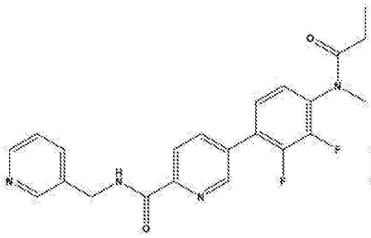
I-T 485



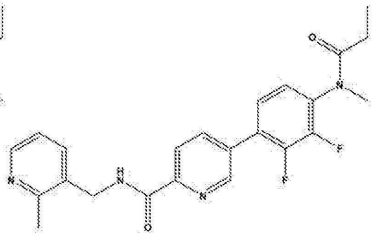
I-T 486



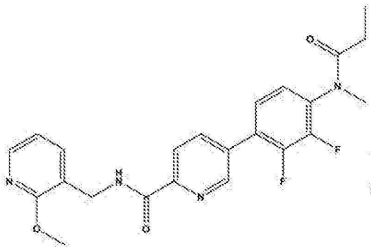
I-T 487



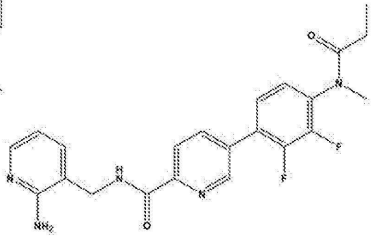
I-T 488



I-T 489

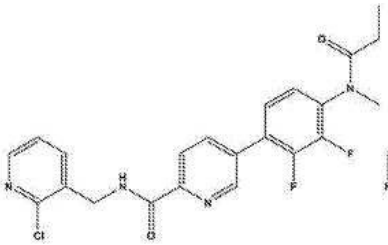


I-T 490

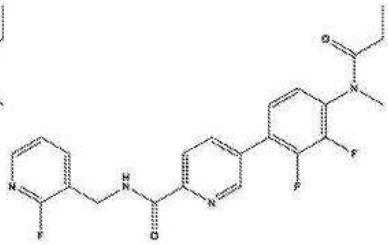


I-T 491

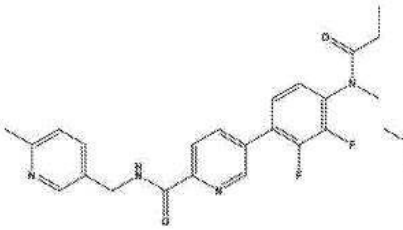
[0383]



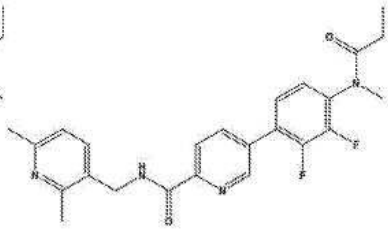
I-T 492



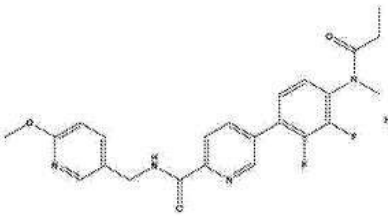
I-T 493



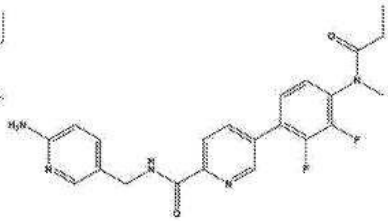
I-T 494



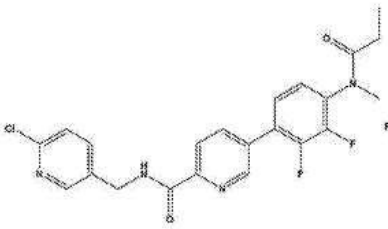
I-T 495



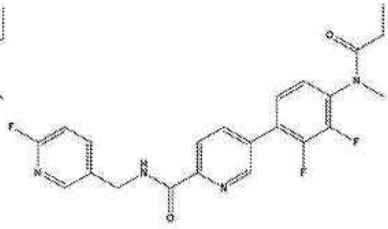
I-T 496



I-T 497

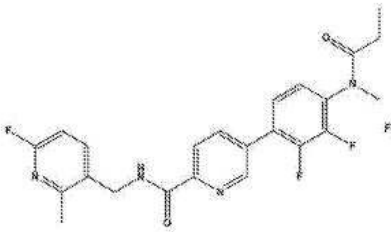


I-T 498

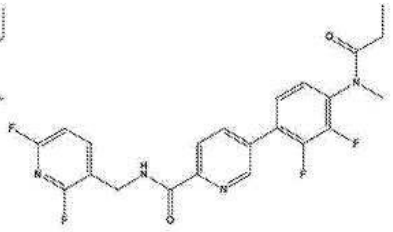


I-T 499

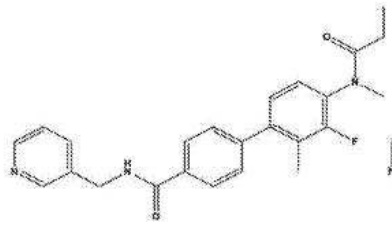
[0384]



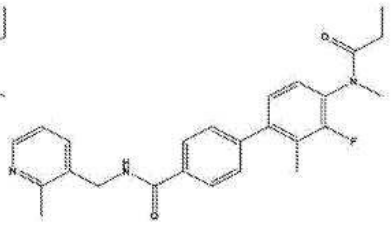
I-T 500



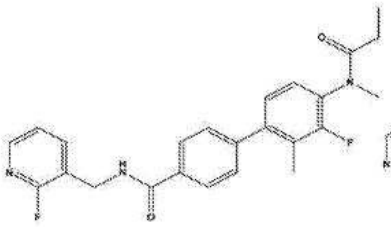
I-T 501



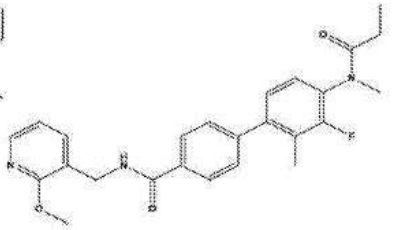
I-T 502



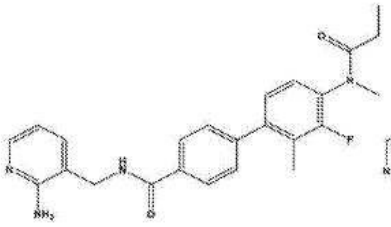
I-T 503



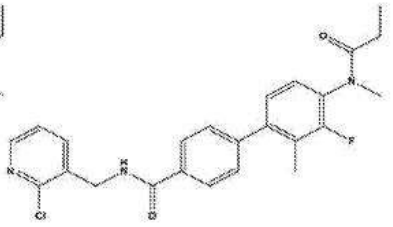
I-T 504



I-T 505

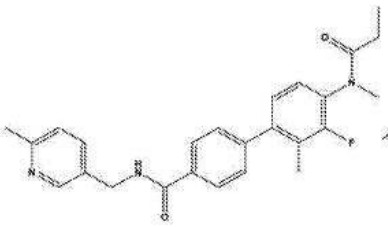


I-T 506

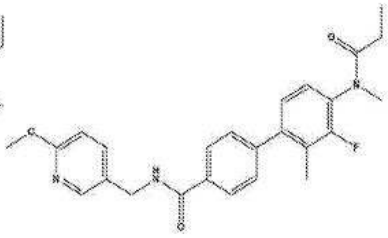


I-T 507

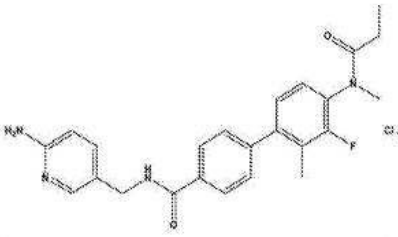
[0385]



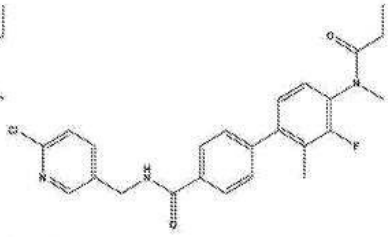
I-T 508



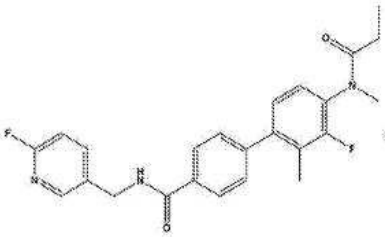
I-T 509



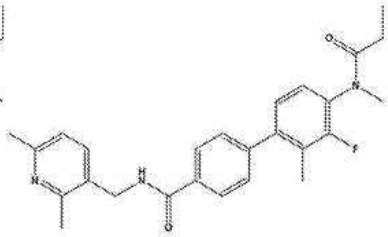
I-T 510



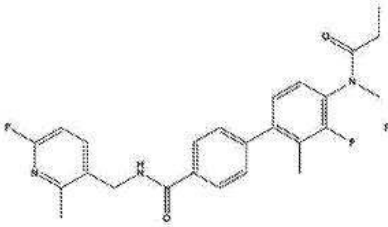
I-T 511



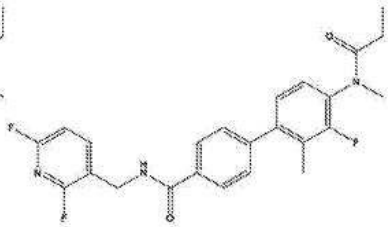
I-T 512



I-T 513

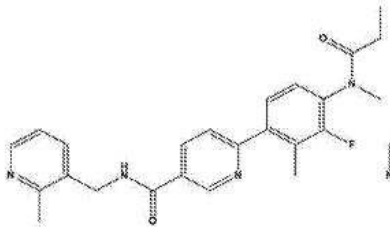


I-T 514

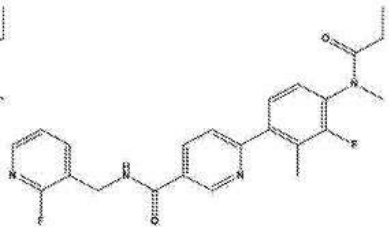


I-T 515

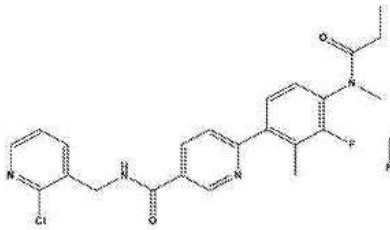
[0386]



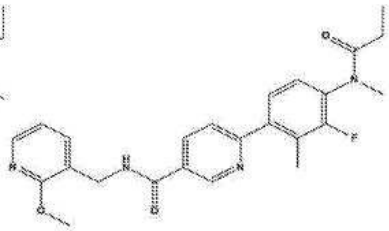
I-T 516



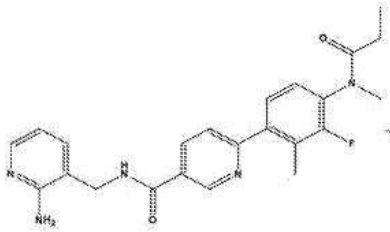
I-T 517



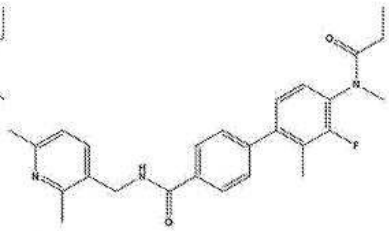
I-T 518



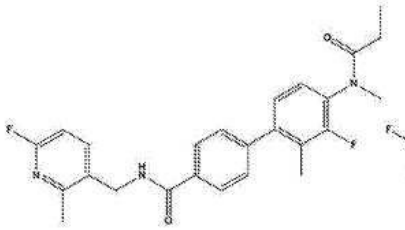
I-T 519



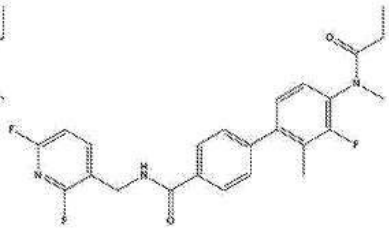
I-T 520



I-T 521

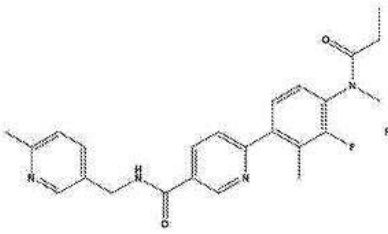


I-T 522

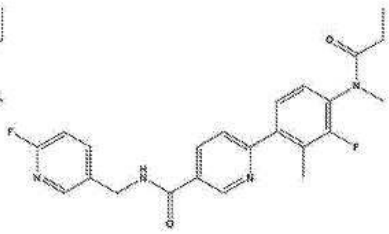


I-T 523

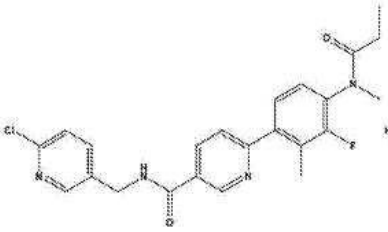
[0387]



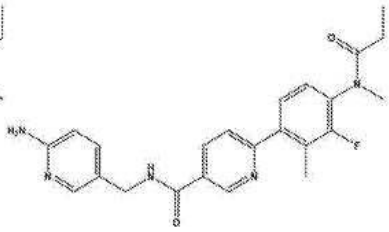
I-T 524



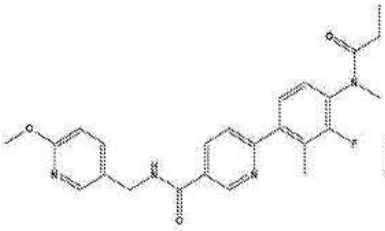
I-T 525



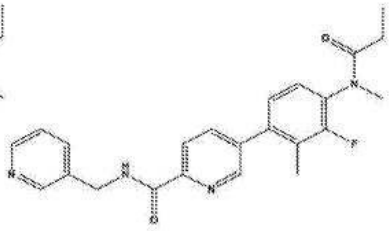
I-T 526



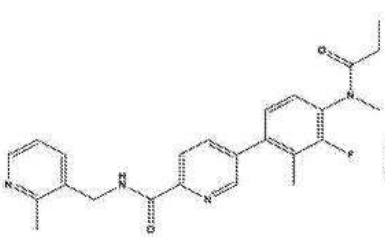
I-T 527



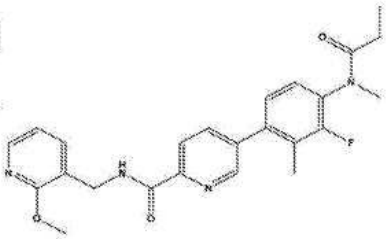
I-T 528



I-T 529

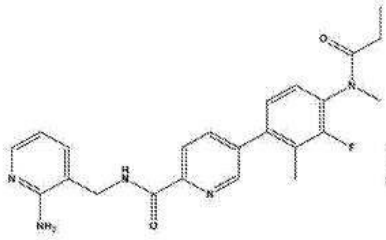


I-T 530

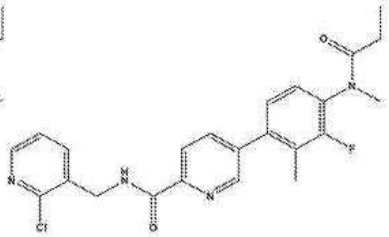


I-T 531

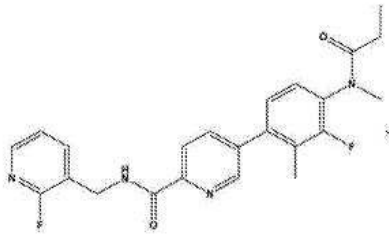
[0388]



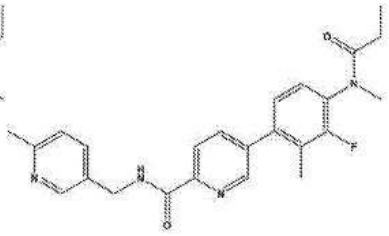
I-T 532



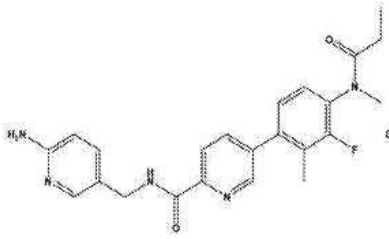
I-T 533



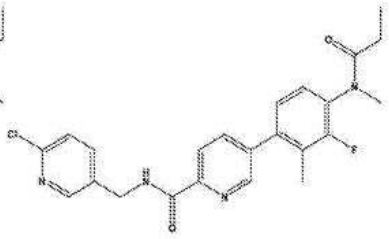
I-T 534



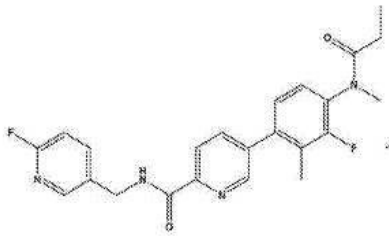
I-T 535



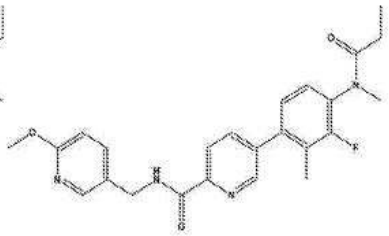
I-T 536



I-T 537

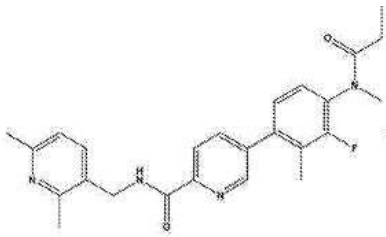


I-T 538

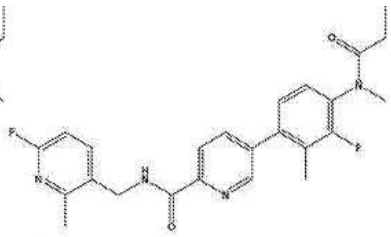


I-T 539

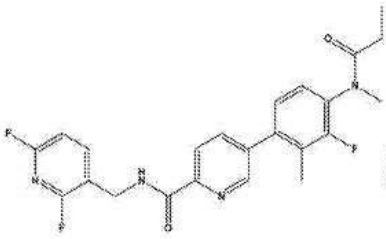
[0389]



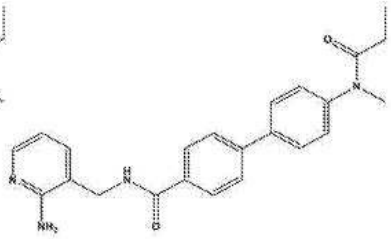
I-T 540



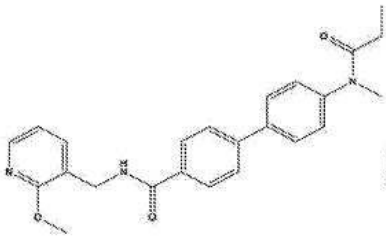
I-T 541



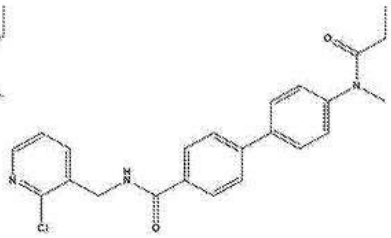
I-T 542



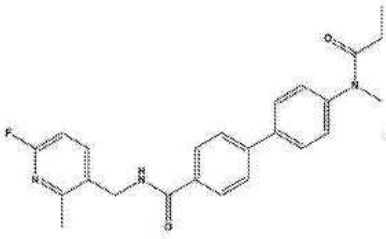
I-T 543



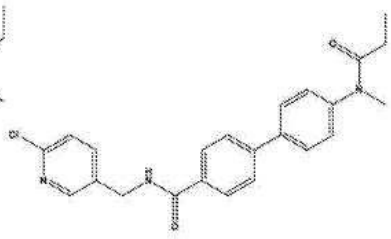
I-T 544



I-T 545

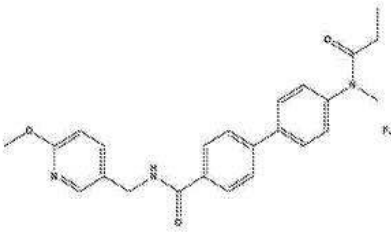


I-T 546

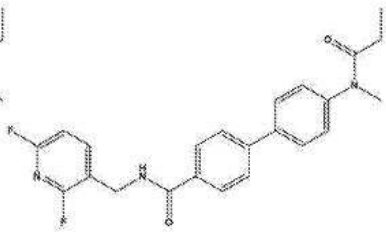


I-T 547

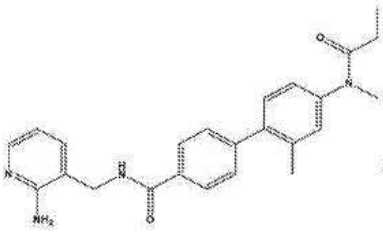
[0390]



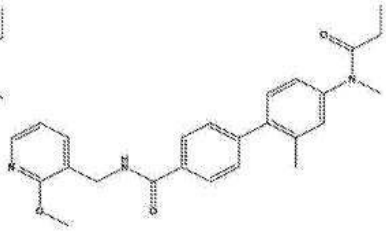
I-T 548



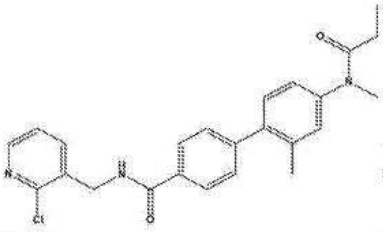
I-T 549



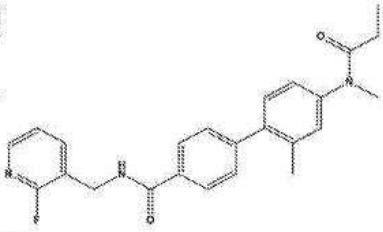
I-T 550



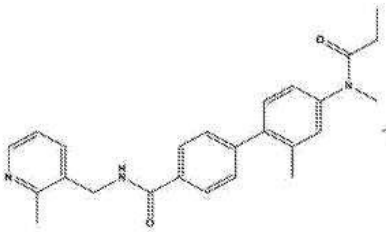
I-T 551



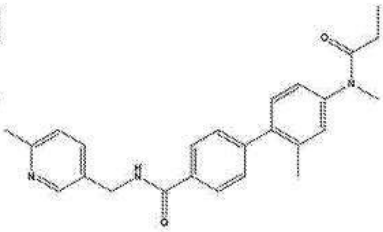
I-T 552



I-T 553

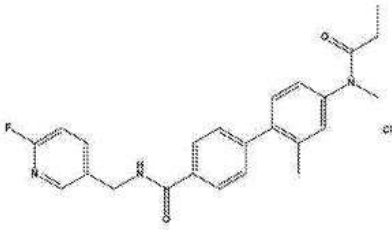


I-T 554

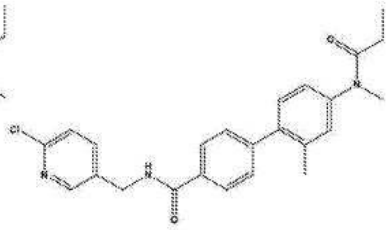


I-T 555

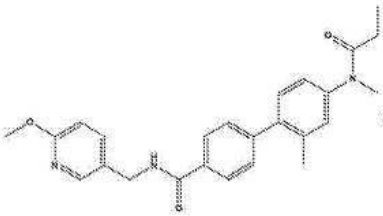
[0391]



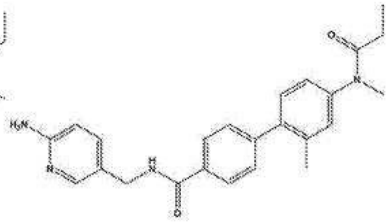
I-T 556



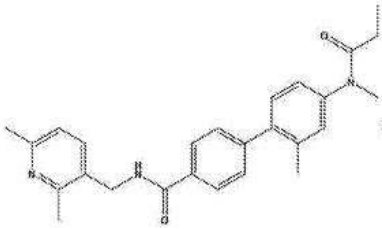
I-T 557



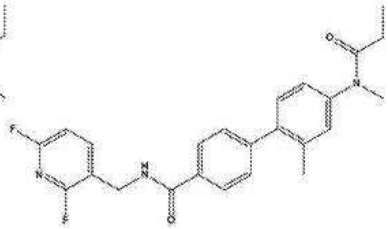
I-T 558



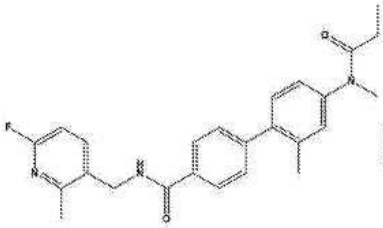
I-T 559



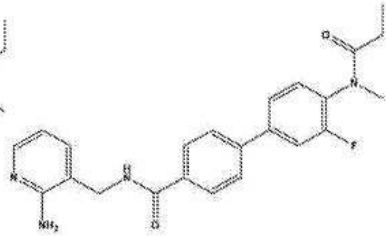
I-T 560



I-T 561

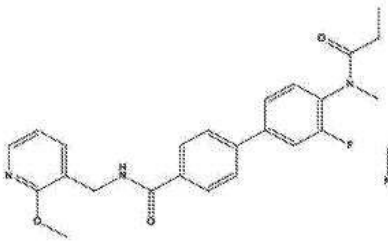


I-T 562

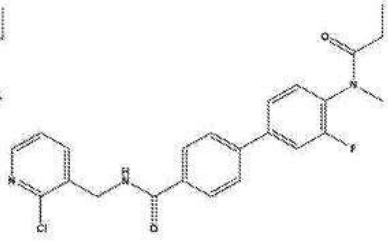


I-T 563

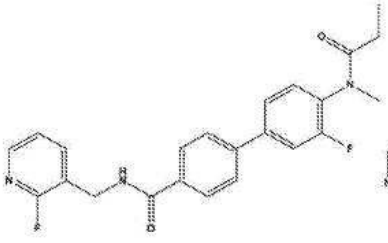
[0392]



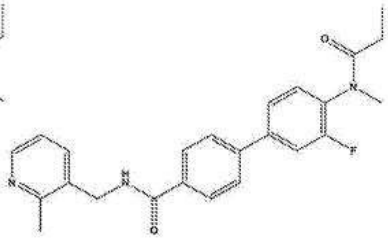
I-T 564



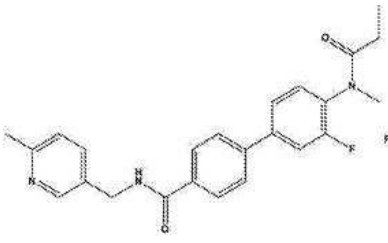
I-T 565



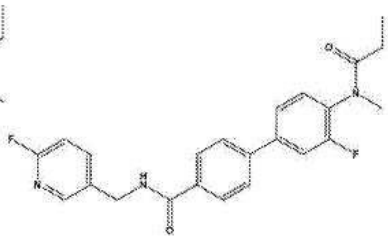
I-T 566



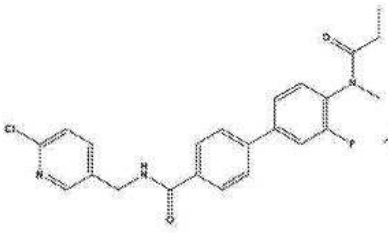
I-T 567



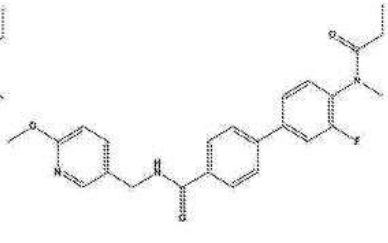
I-T 568



I-T 569

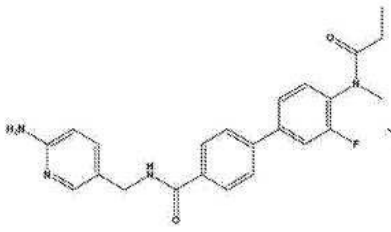


I-T 570

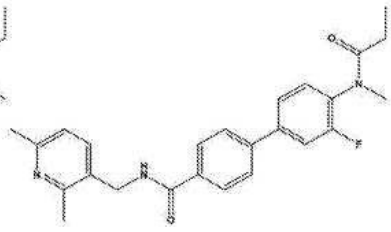


I-T 571

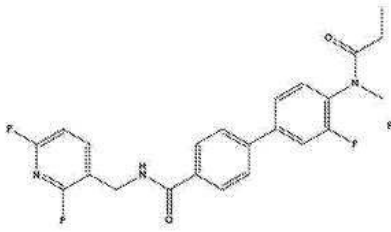
[0393]



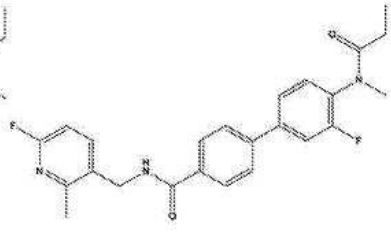
I-T572



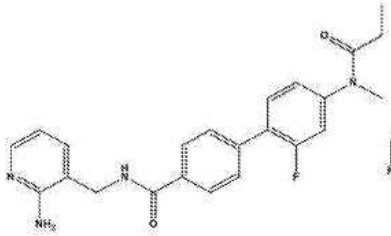
I-T573



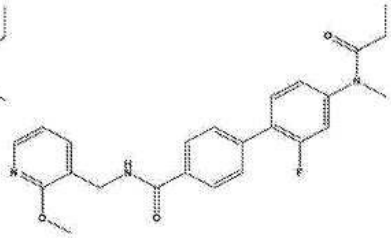
I-T574



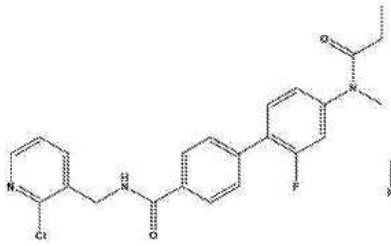
I-T575



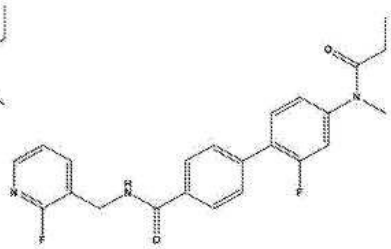
I-T576



I-T577

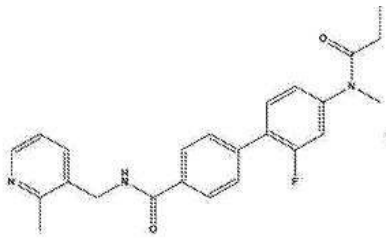


I-T578

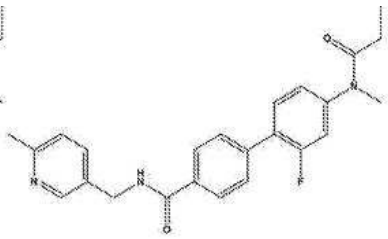


I-T579

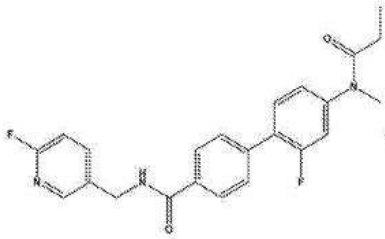
[0394]



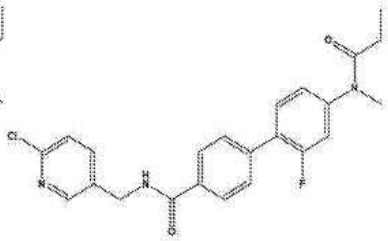
I-T 580



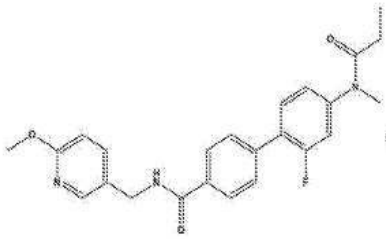
I-T 581



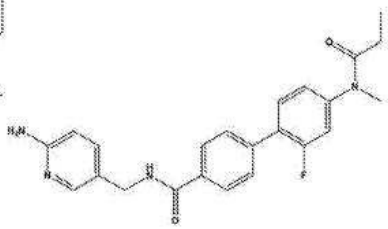
I-T 582



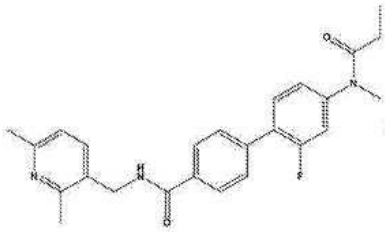
I-T 583



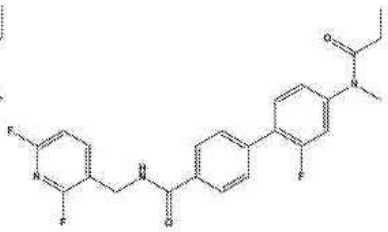
I-T 584



I-T 585

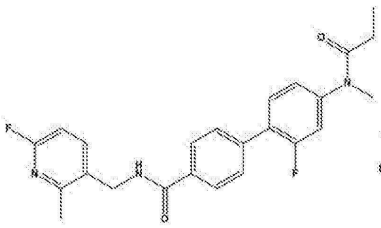


I-T 586

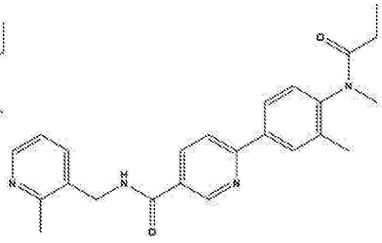


I-T 587

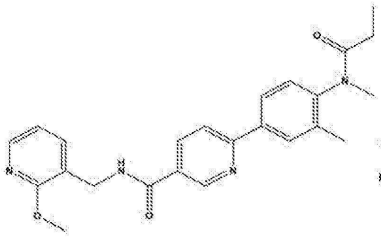
[0395]



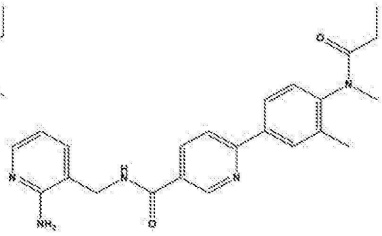
I-T 588



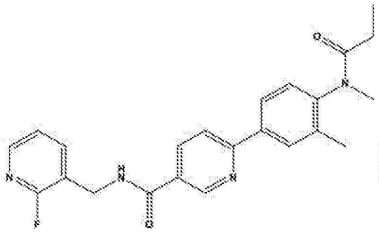
I-T 589



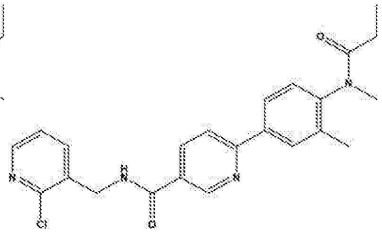
I-T 590



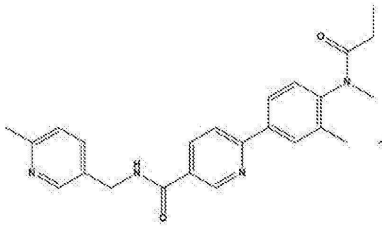
I-T 591



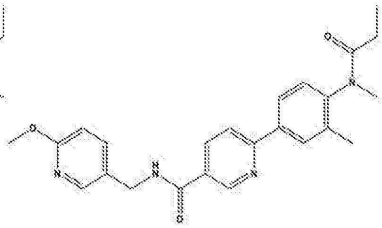
I-T 592



I-T 593



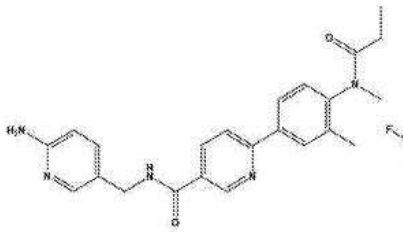
I-T 594



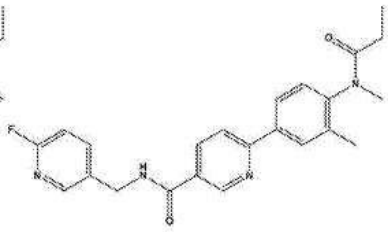
I-T 595

[0396]

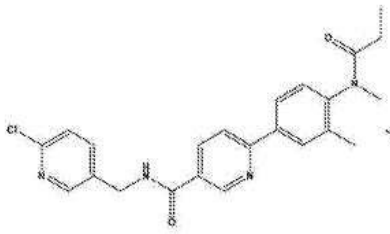
[0397]



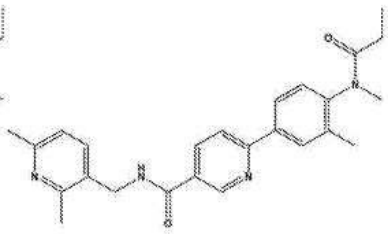
I-T 596



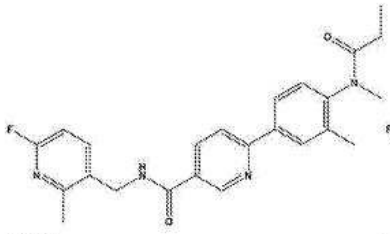
I-T 597



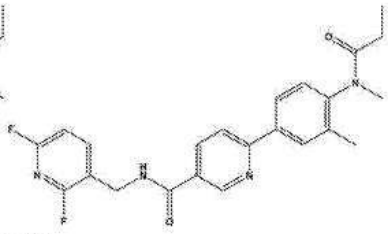
I-T 598



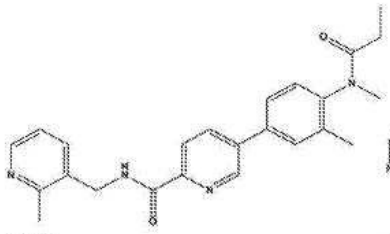
I-T 599



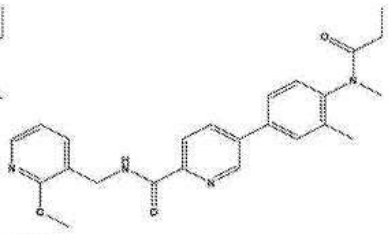
I-T 600



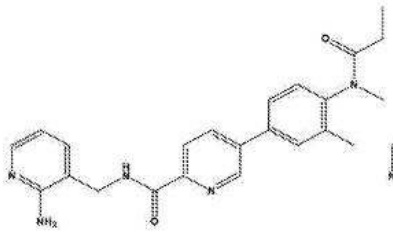
I-T 601



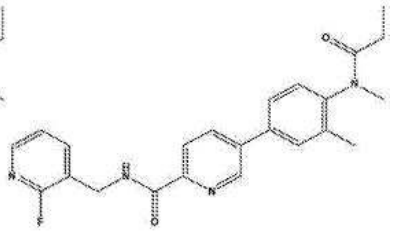
I-T 602



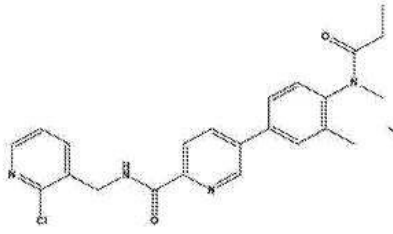
I-T 603



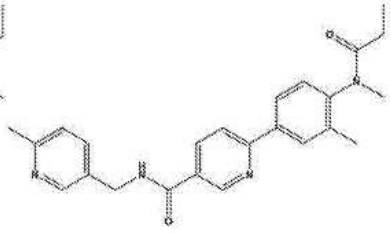
I-T 604



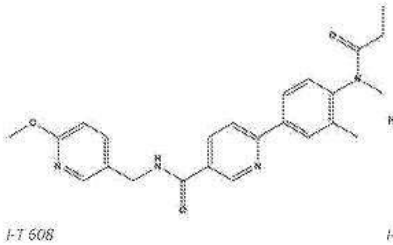
I-T 605



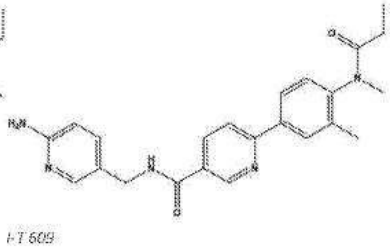
I-T 606



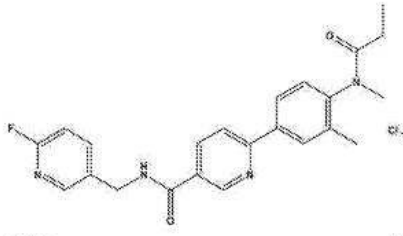
I-T 607



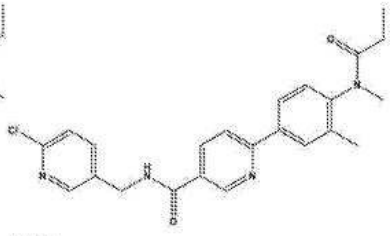
I-T 608



I-T 609

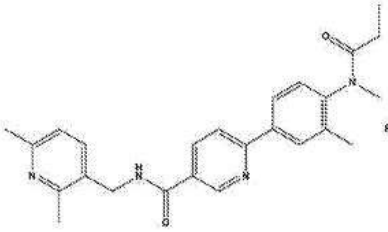


I-T 610

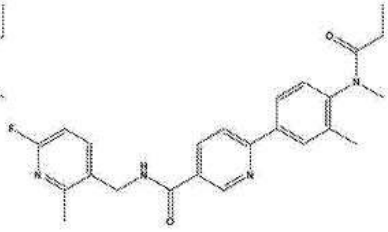


I-T 611

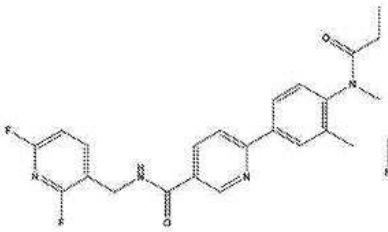
[0398]



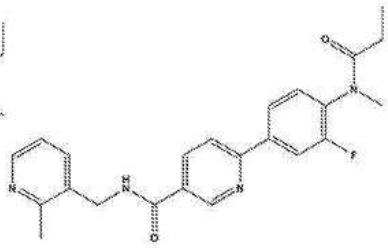
I-T 612



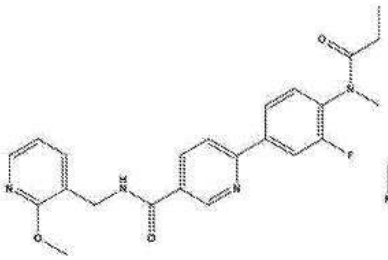
I-T 613



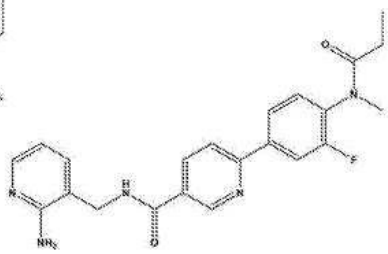
I-T 614



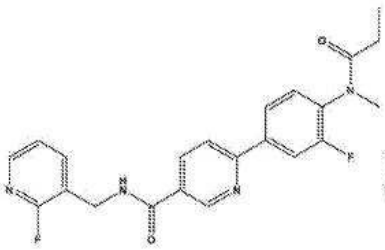
I-T 615



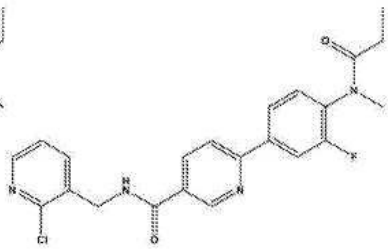
I-T 616



I-T 617

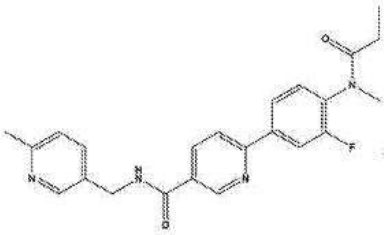


I-T 618

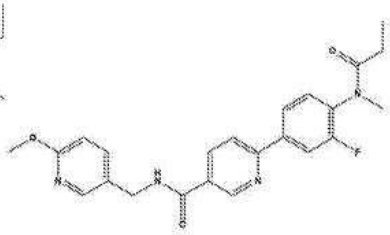


I-T 619

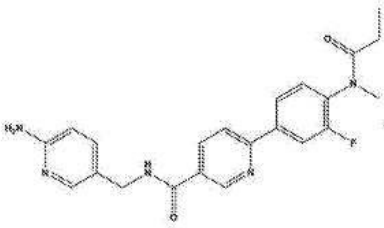
[0399]



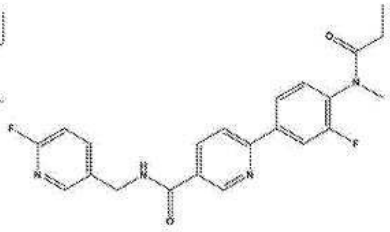
I-T 620



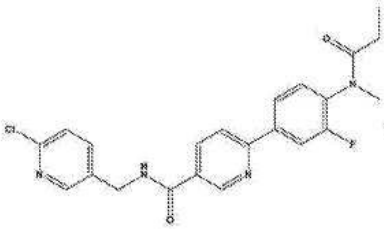
I-T 621



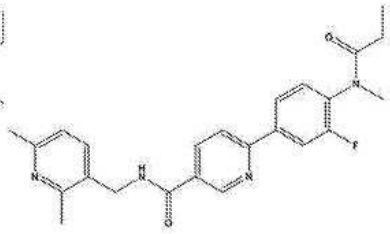
I-T 622



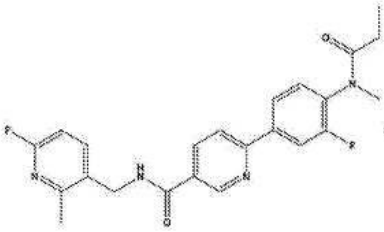
I-T 623



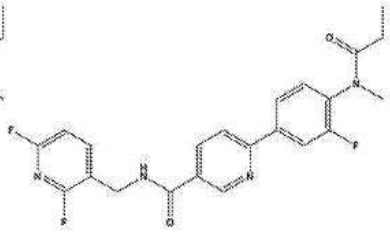
I-T 624



I-T 625

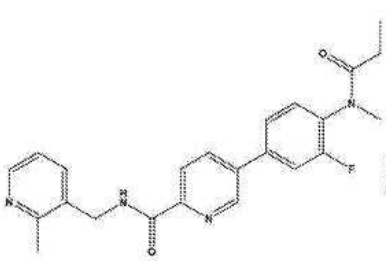


I-T 626

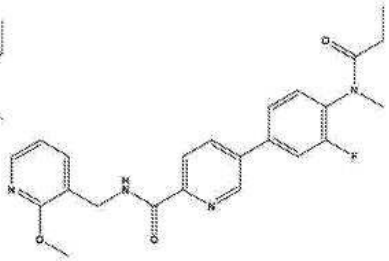


I-T 627

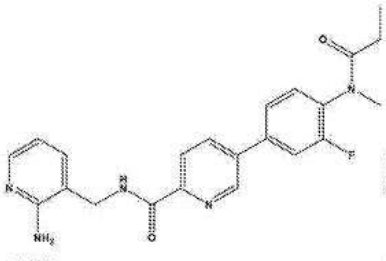
[0400]



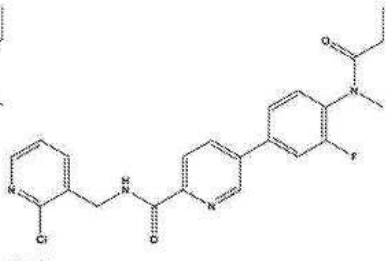
I-T 628



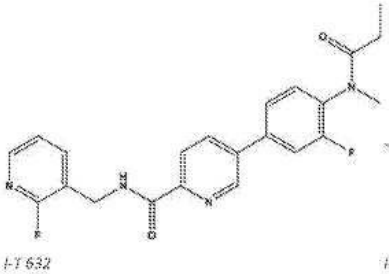
I-T 629



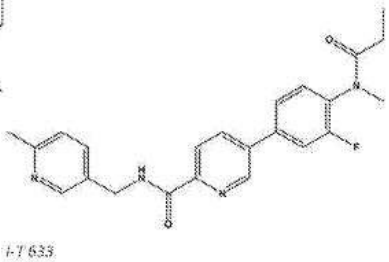
I-T 630



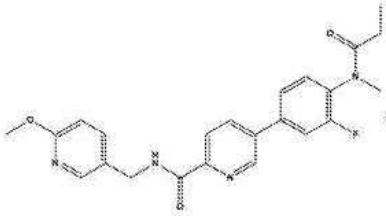
I-T 631



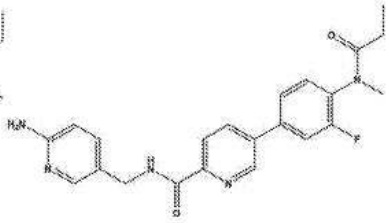
I-T 632



I-T 633

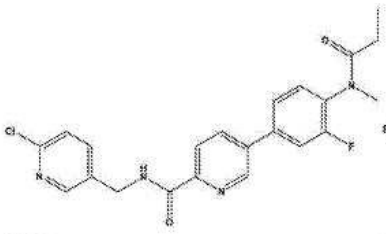


I-T 634

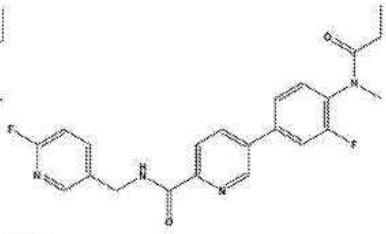


I-T 635

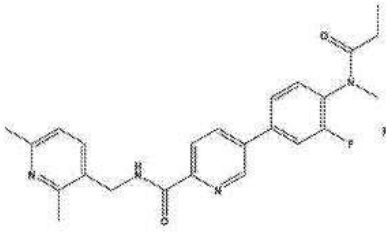
[0401]



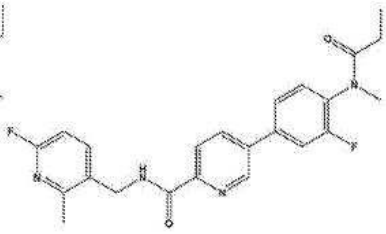
I-T 636



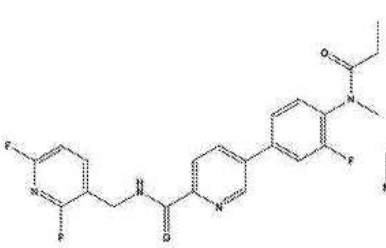
I-T 637



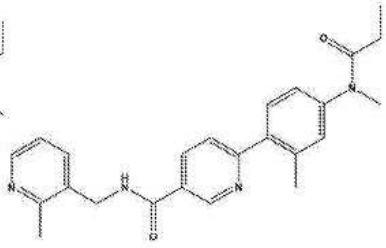
I-T 638



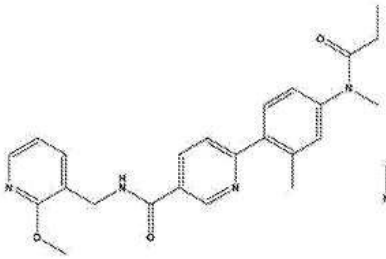
I-T 639



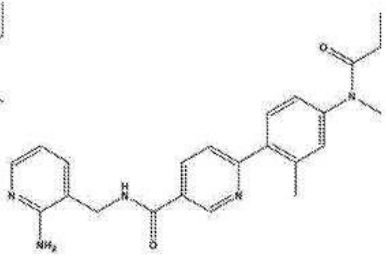
I-T 640



I-T 641

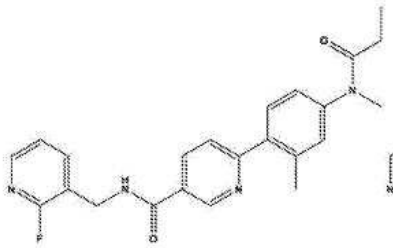


I-T 642

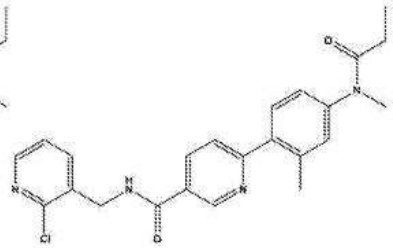


I-T 643

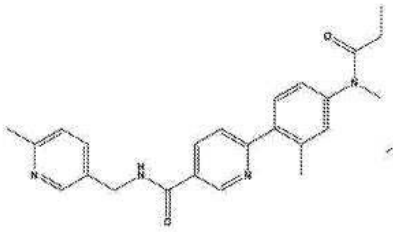
[0402]



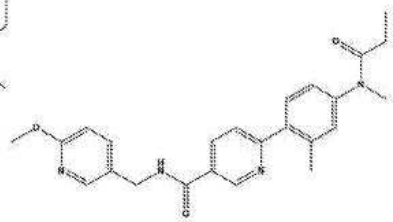
I-T 644



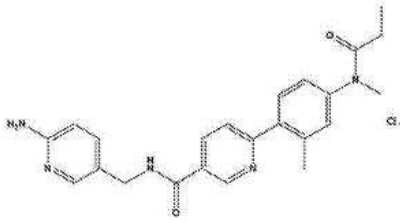
I-T 645



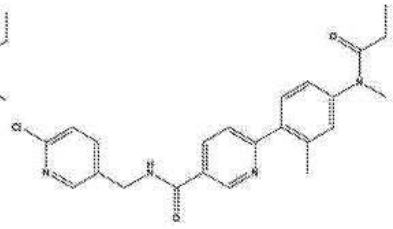
I-T 646



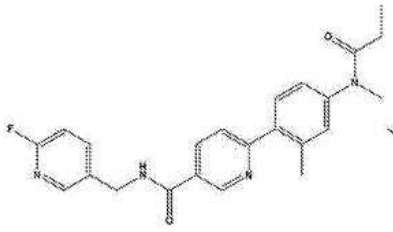
I-T 647



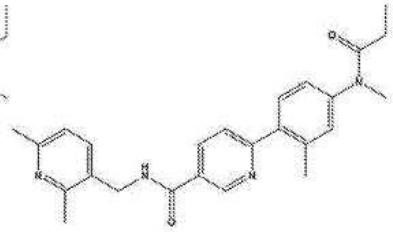
I-T 648



I-T 649

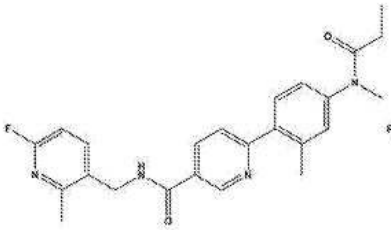


I-T 650

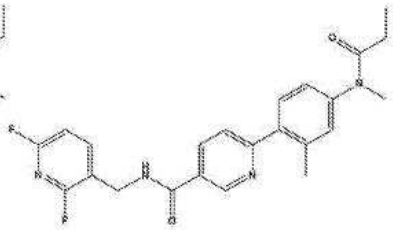


I-T 651

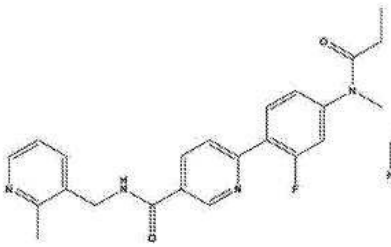
[0403]



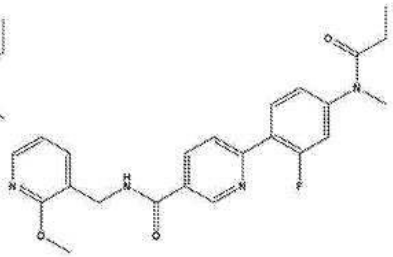
I-T 652



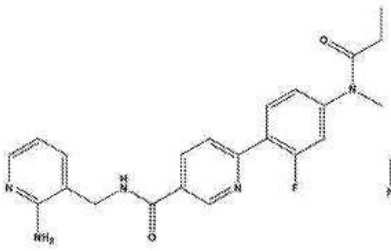
I-T 653



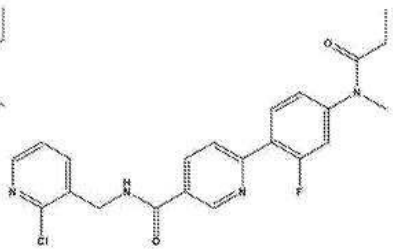
I-T 654



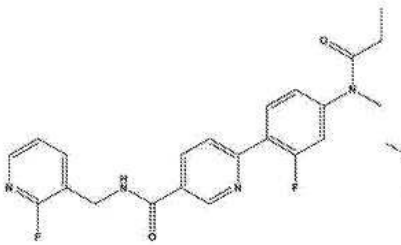
I-T 655



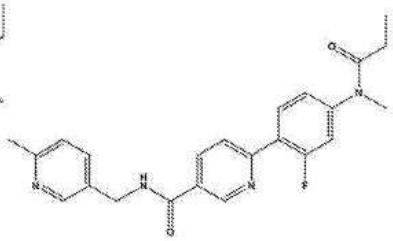
I-T 656



I-T 657

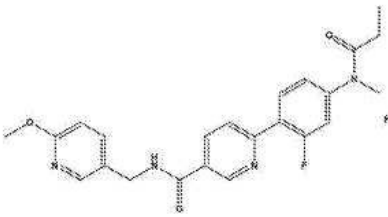


I-T 658

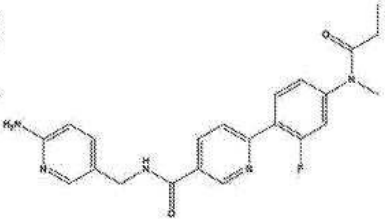


I-T 659

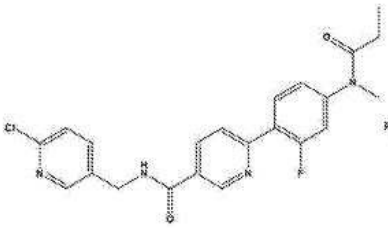
[0404]



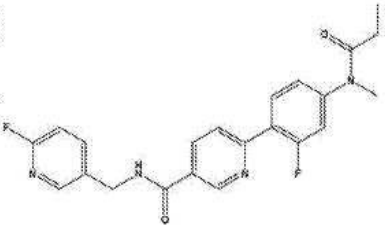
I-T 660



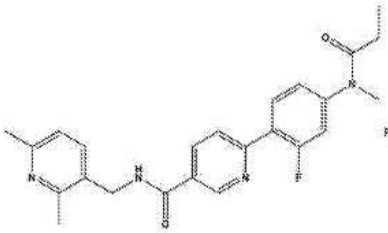
I-T 661



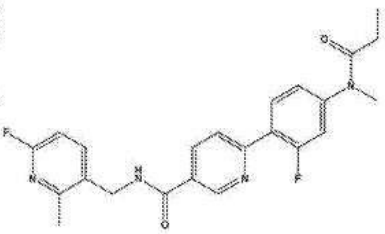
I-T 662



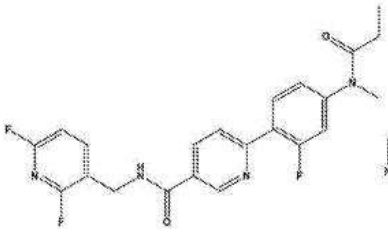
I-T 663



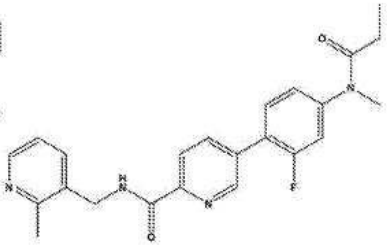
I-T 664



I-T 665

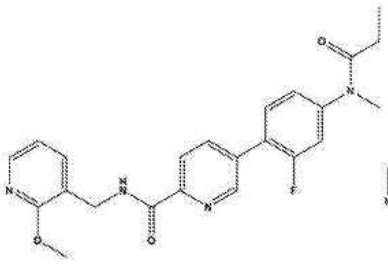


I-T 666

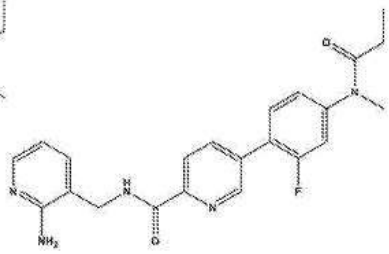


I-T 667

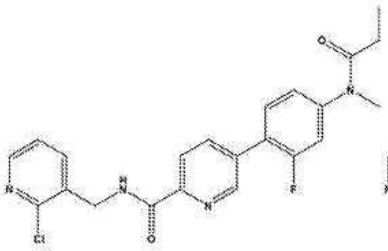
[0405]



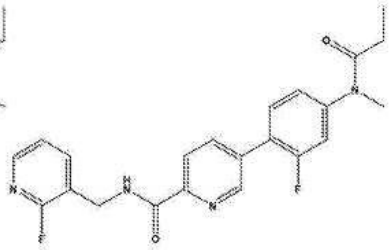
I-T 668



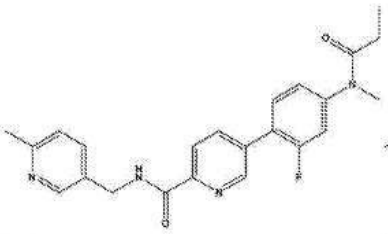
I-T 669



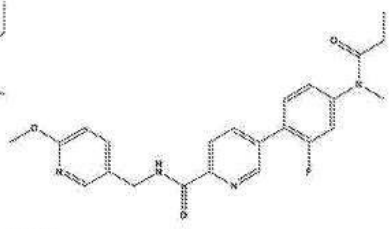
I-T 670



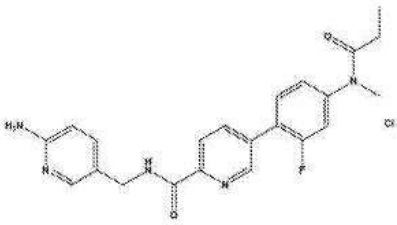
I-T 671



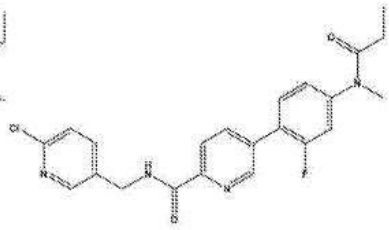
I-T 672



I-T 673

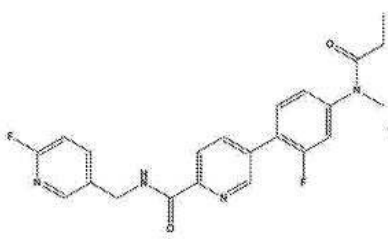


I-T 674

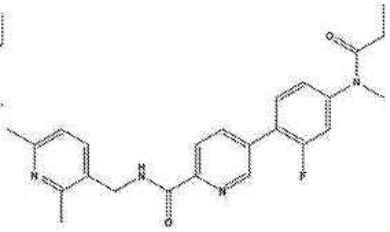


I-T 675

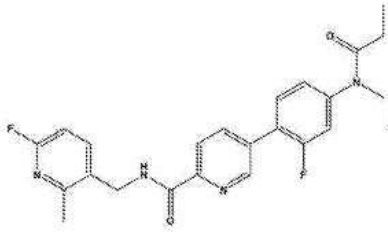
[0406]



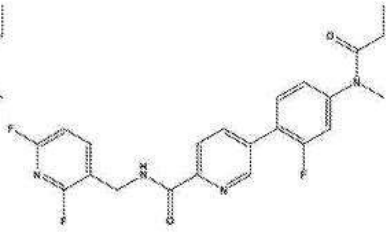
I-T 676



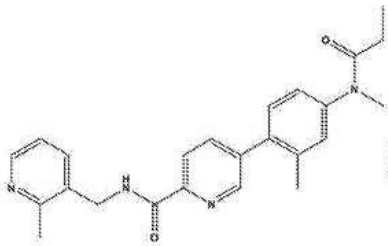
I-T 677



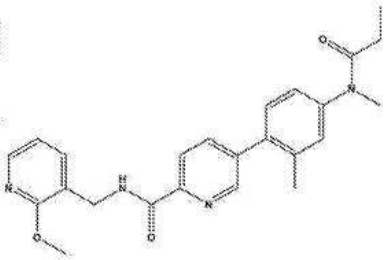
I-T 678



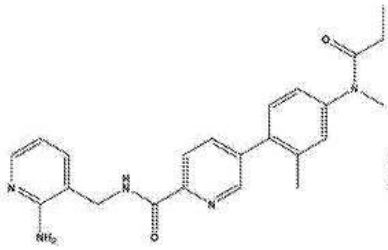
I-T 679



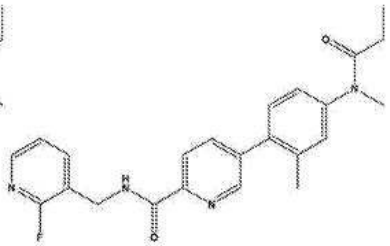
I-T 680



I-T 681

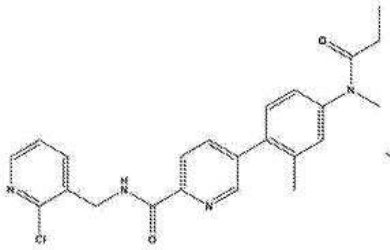


I-T 682

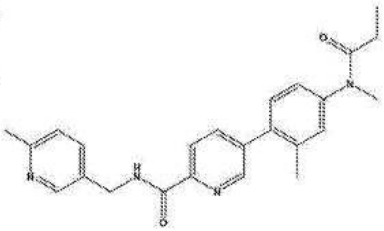


I-T 683

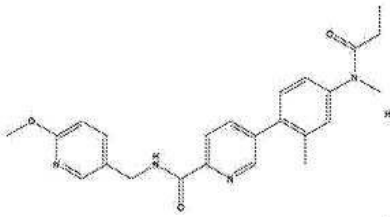
[0407]



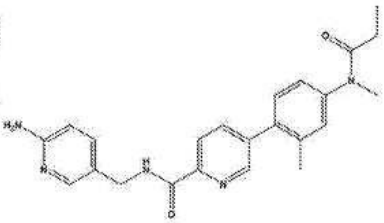
I-T 684



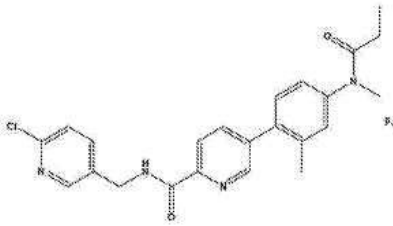
I-T 685



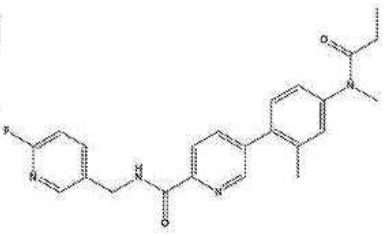
I-T 686



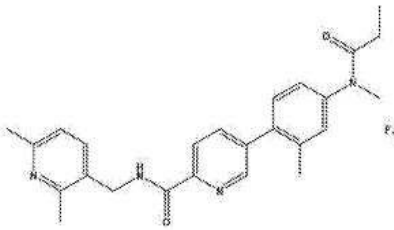
I-T 687



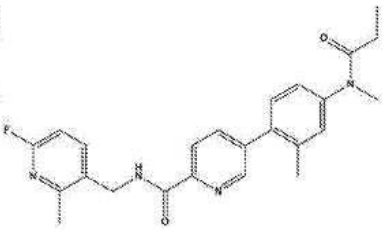
I-T 688



I-T 689

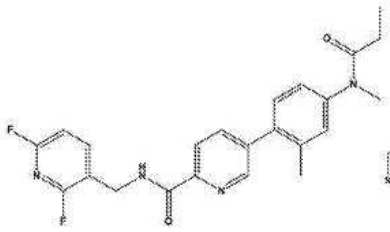


I-T 690

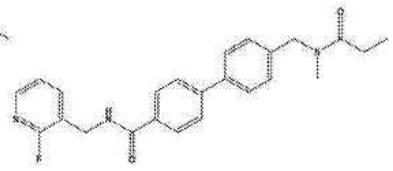


I-T 691

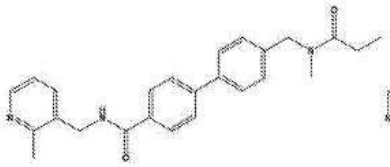
[0408]



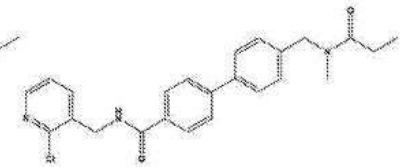
I-T 692



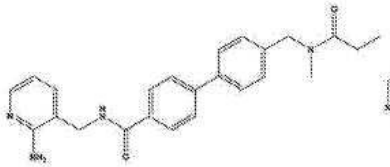
I-T 693



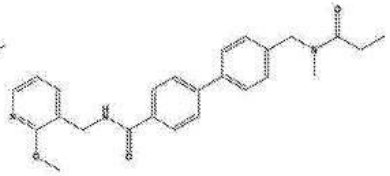
I-T 694



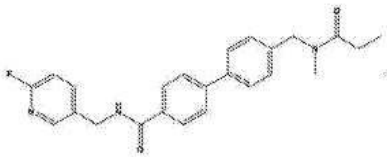
I-T 695



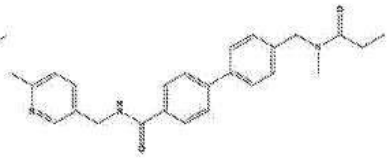
I-T 696



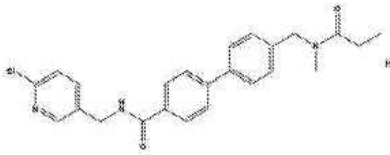
I-T 697



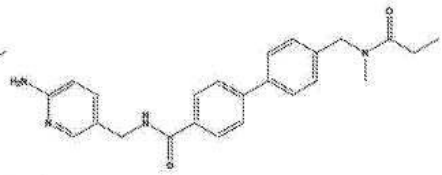
I-T 698



I-T 699

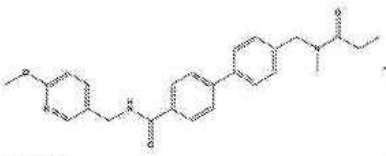


I-T 700

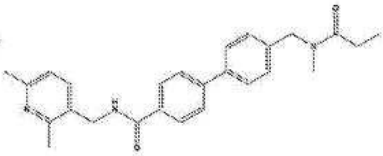


I-T 701

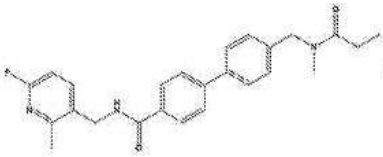
[0409]



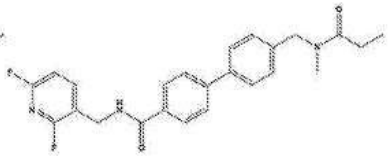
I-T 702



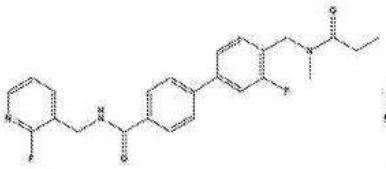
I-T 703



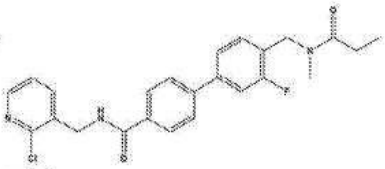
I-T 704



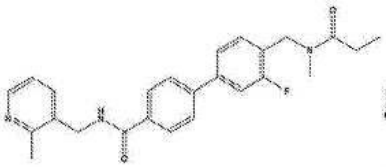
I-T 705



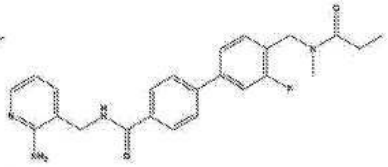
I-T 706



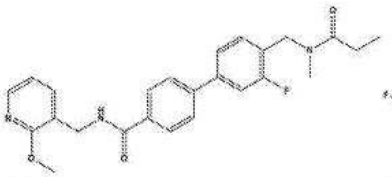
I-T 707



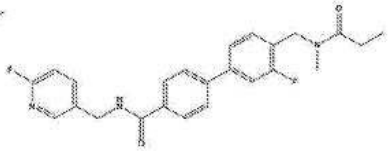
I-T 708



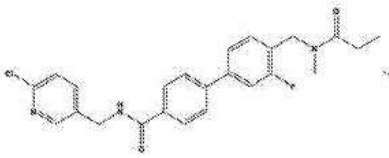
I-T 709



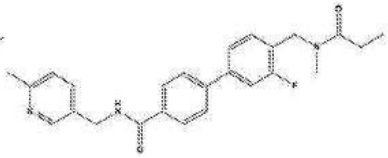
I-T 710



I-T 711

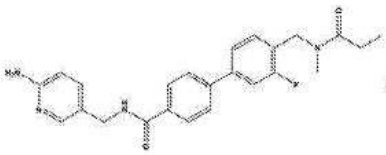


I-T 712

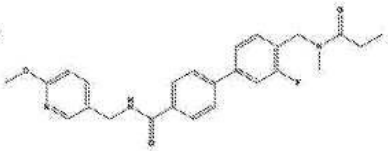


I-T 713

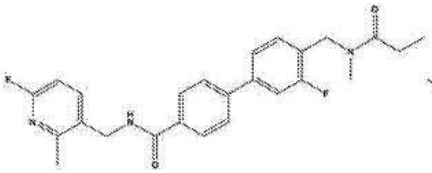
[0410]



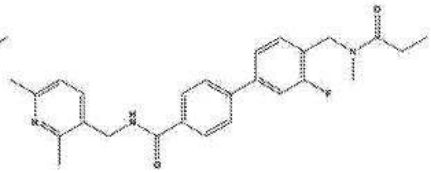
I-T 714



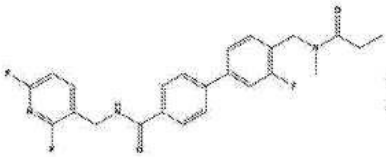
I-T 715



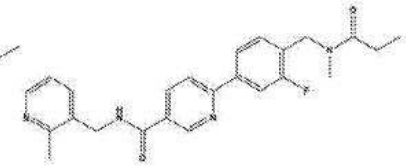
I-T 716



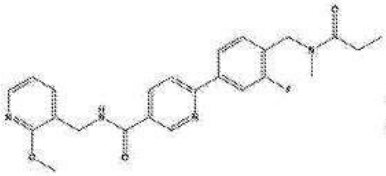
I-T 717



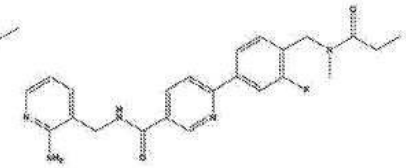
I-T 718



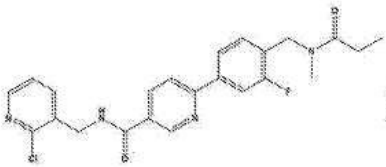
I-T 719



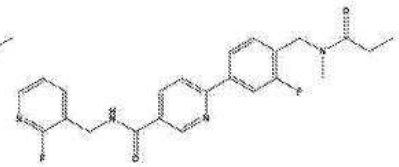
I-T 720



I-T 721

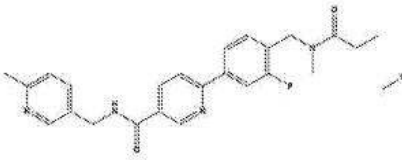


I-T 722

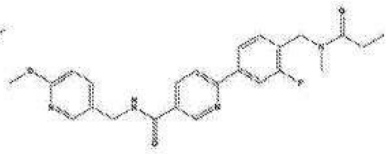


I-T 723

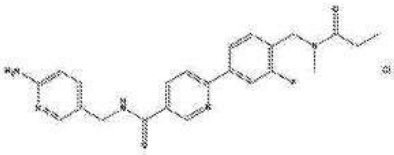
[0411]



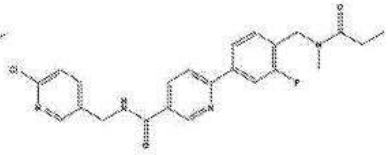
I-T 724



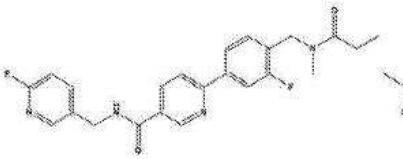
I-T 725



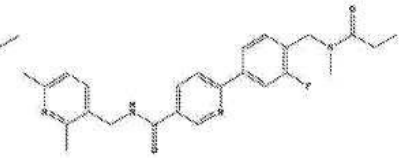
I-T 726



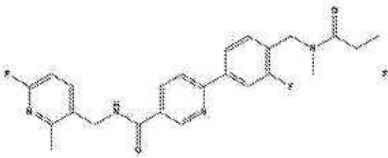
I-T 727



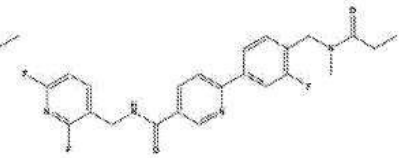
I-T 728



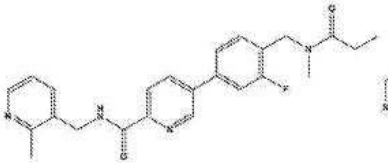
I-T 729



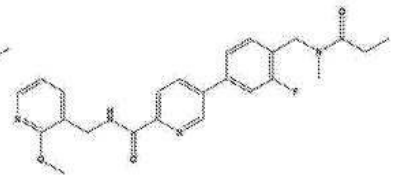
I-T 730



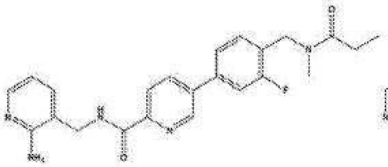
I-T 731



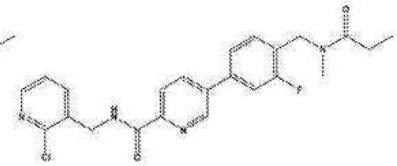
I-T 732



I-T 733

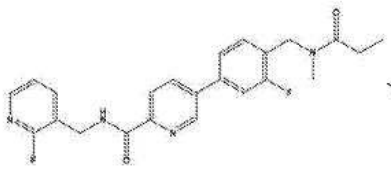


I-T 734

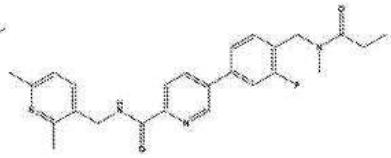


I-T 735

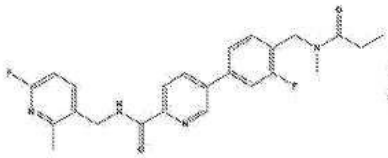
[0412]



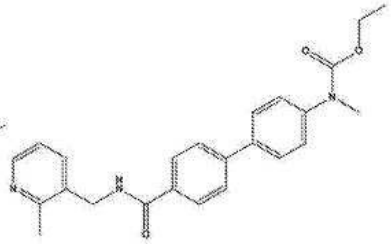
I-T 736



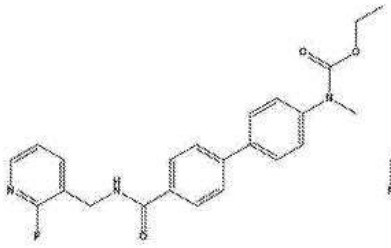
I-T 737



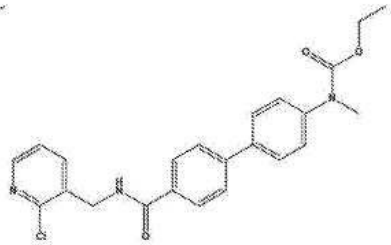
I-T 738



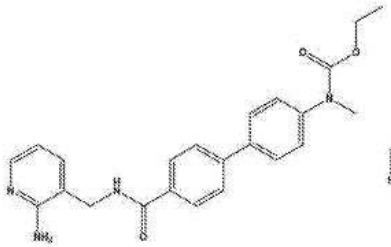
I-T 739



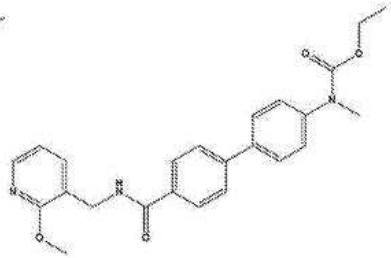
I-T 740



I-T 741

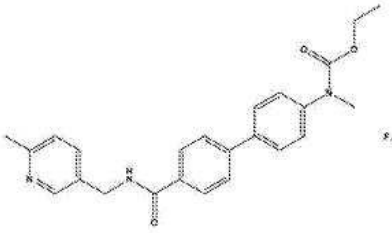


I-T 742

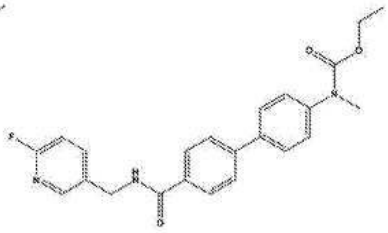


I-T 743

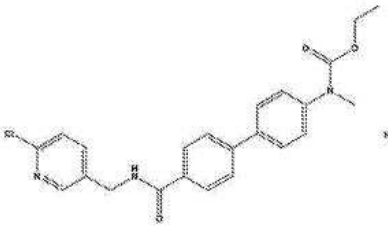
[0413]



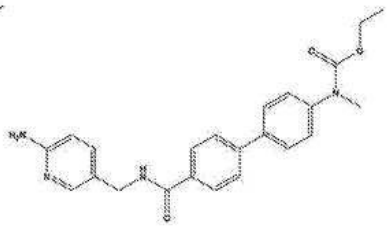
I-T 744



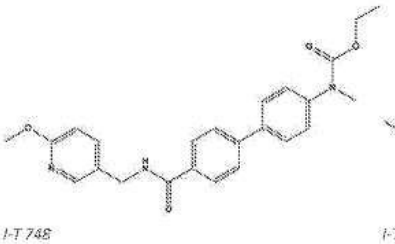
I-T 745



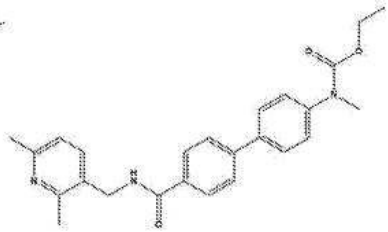
I-T 746



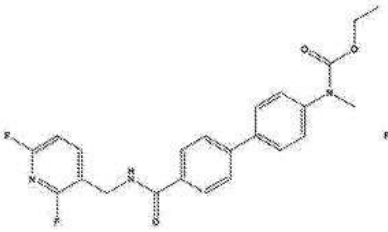
I-T 747



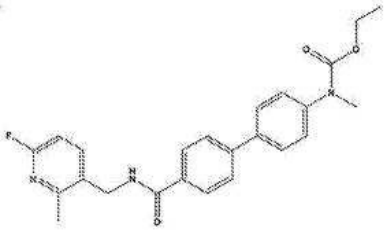
I-T 748



I-T 749

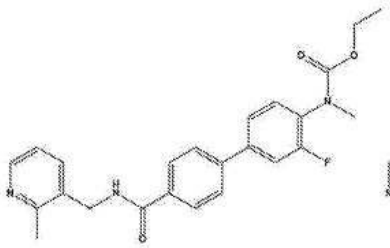


I-T 750

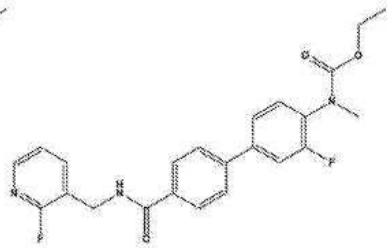


I-T 751

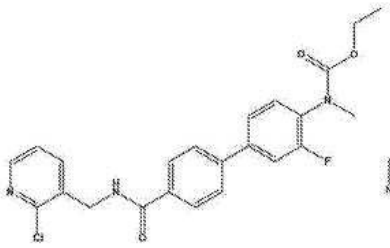
[0414]



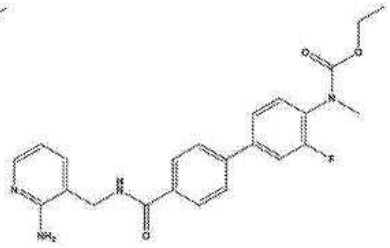
I-T 752



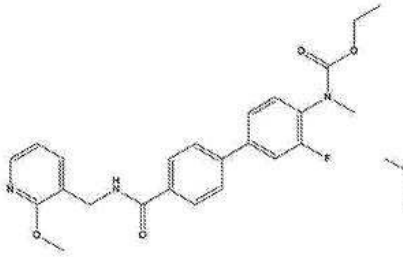
I-T 753



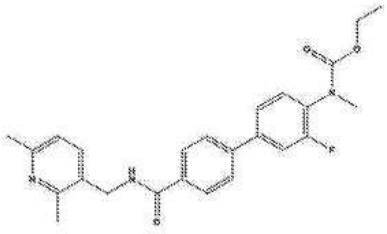
I-T 754



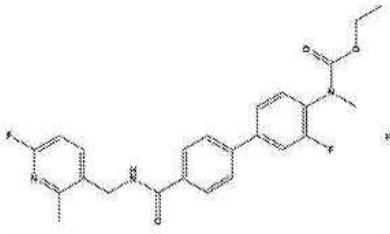
I-T 755



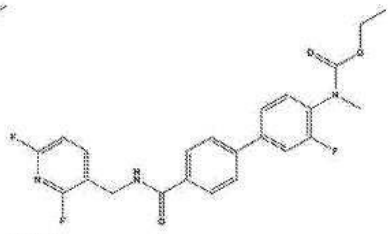
I-T 756



I-T 757

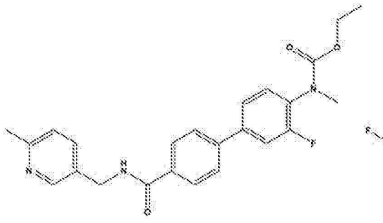


I-T 758

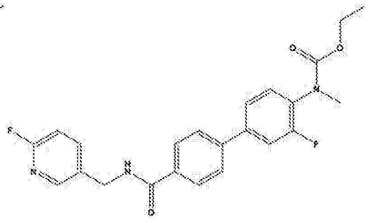


I-T 759

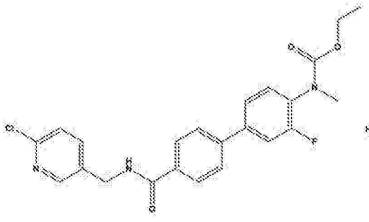
[0415]



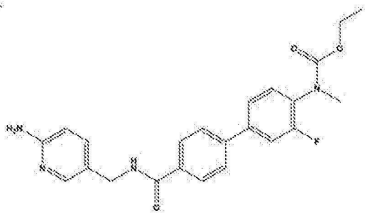
I-T 760



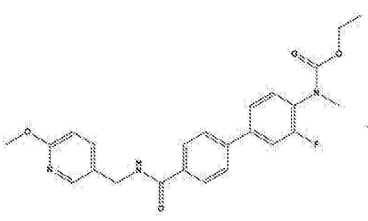
I-T 761



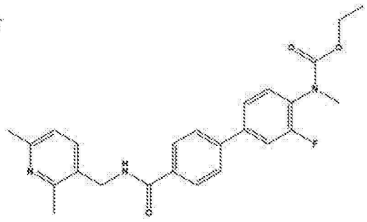
I-T 762



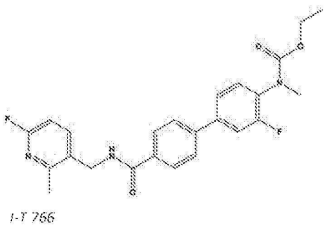
I-T 763



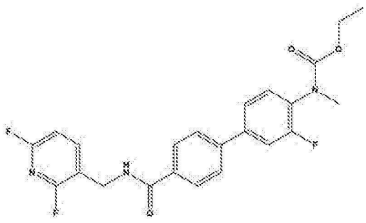
I-T 764



I-T 765

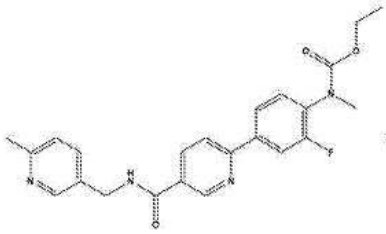


I-T 766

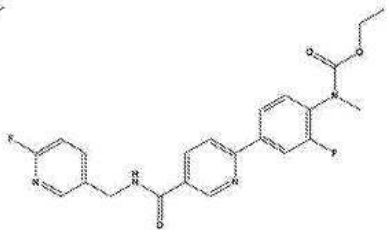


I-T 767

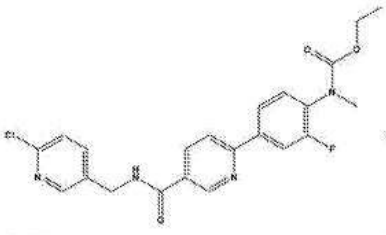
[0416]



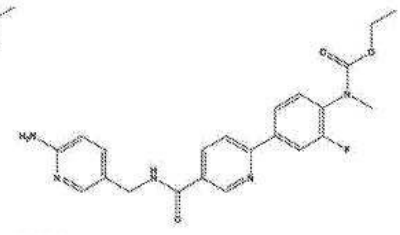
I-T 768



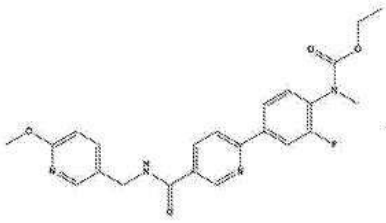
I-T 769



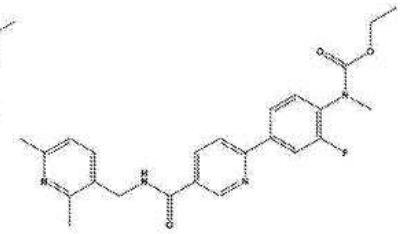
I-T 770



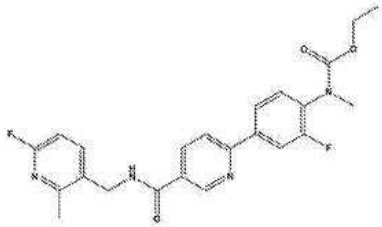
I-T 771



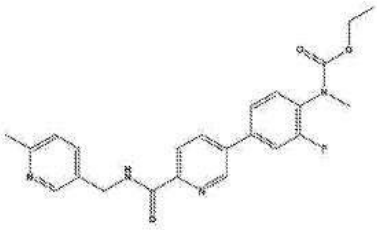
I-T 772



I-T 773

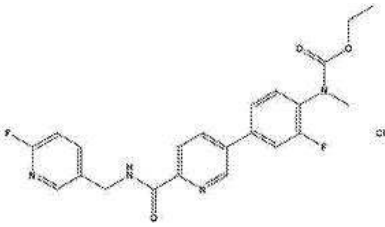


I-T 774

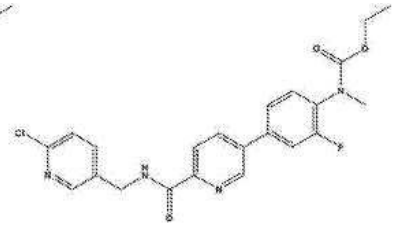


I-T 775

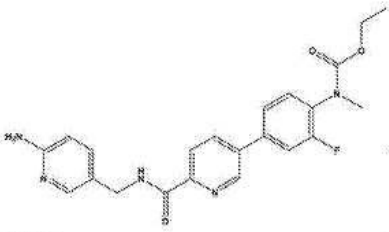
[0417]



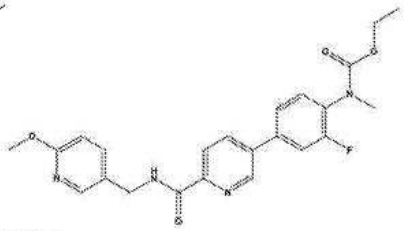
I-T 776



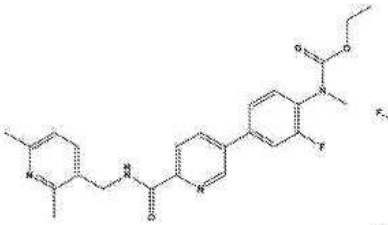
I-T 777



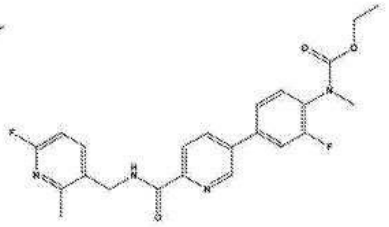
I-T 778



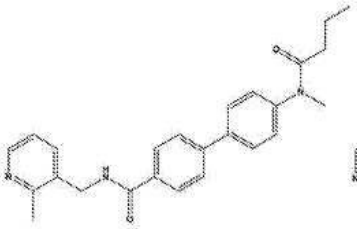
I-T 779



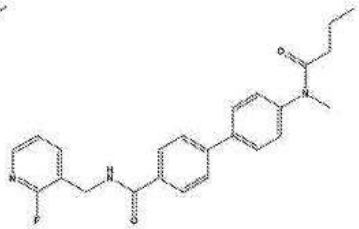
I-T 780



I-T 781

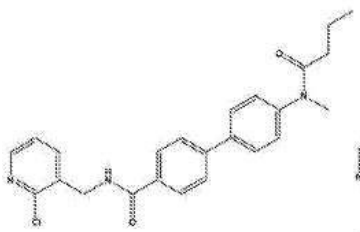


I-T 782

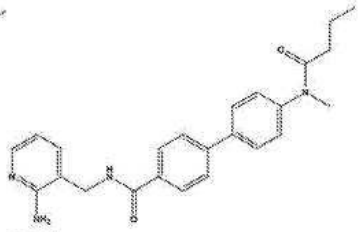


I-T 783

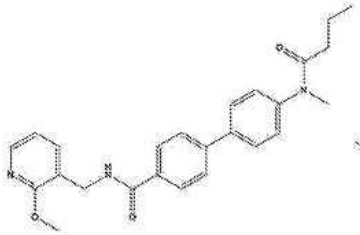
[0418]



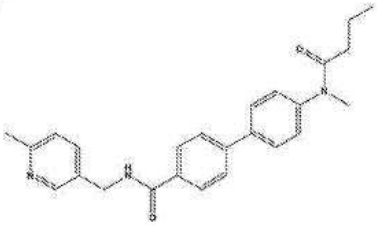
I-T 784



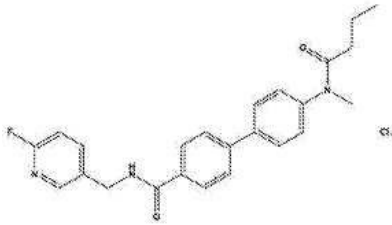
I-T 785



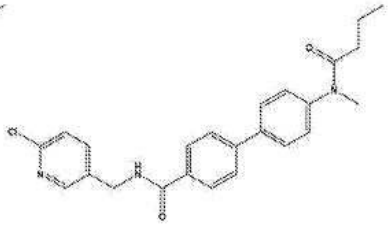
I-T 786



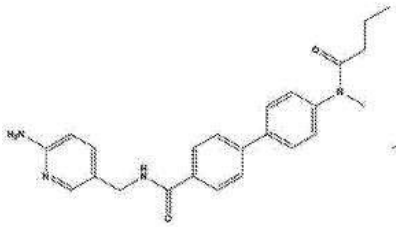
I-T 787



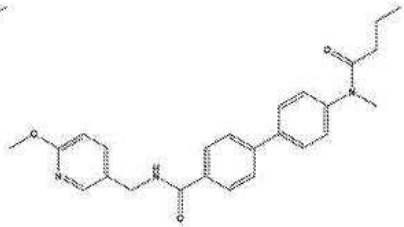
I-T 788



I-T 789

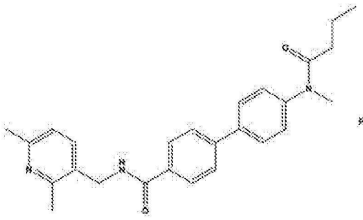


I-T 790

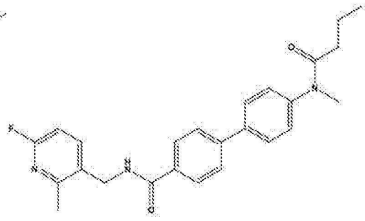


I-T 791

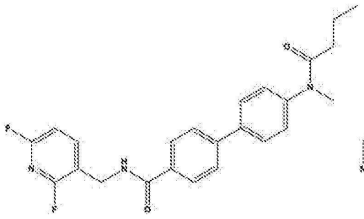
[0419]



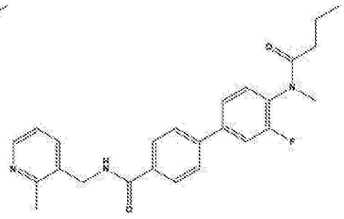
I-T 792



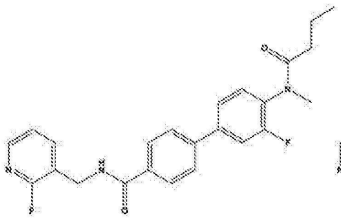
I-T 793



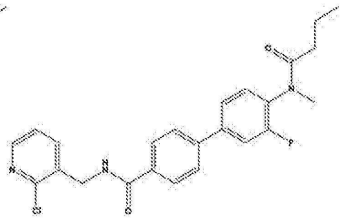
I-T 794



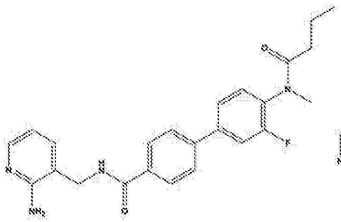
I-T 795



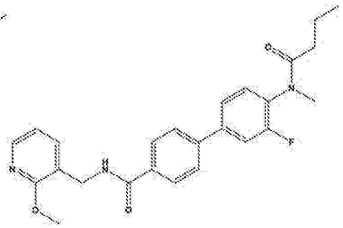
I-T 796



I-T 797

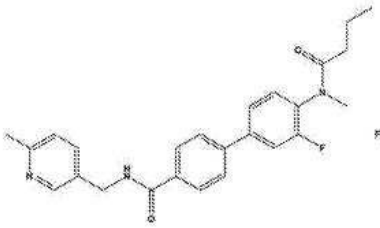


I-T 798

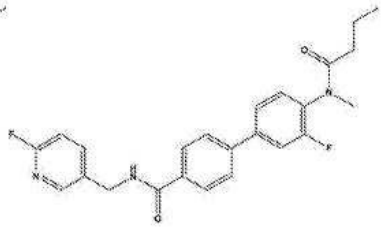


I-T 799

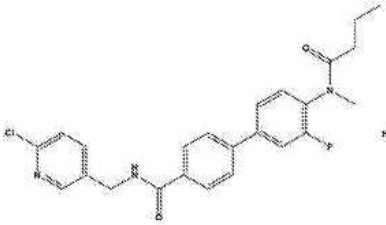
[0420]



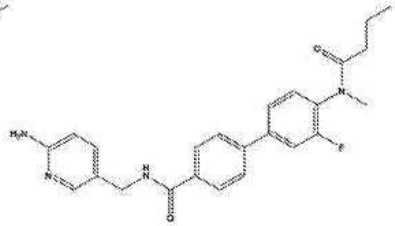
I-T 800



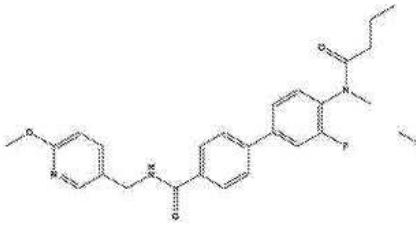
I-T 801



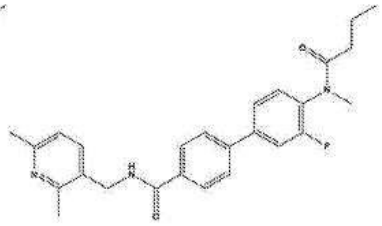
I-T 802



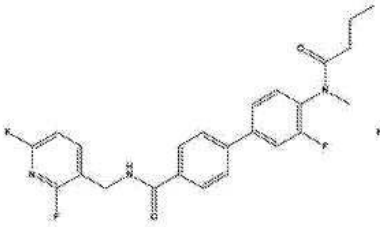
I-T 803



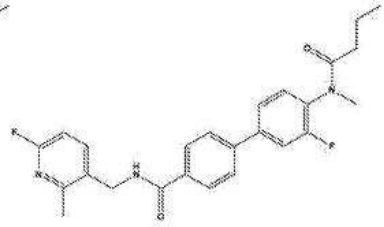
I-T 804



I-T 805

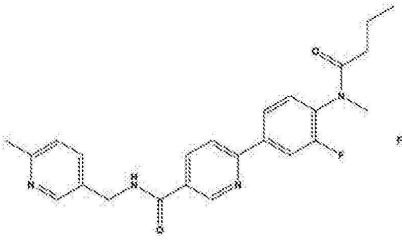


I-T 806

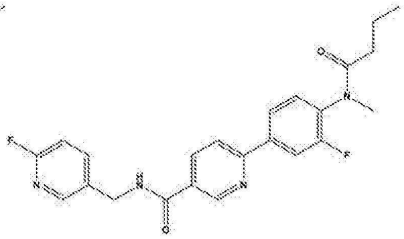


I-T 807

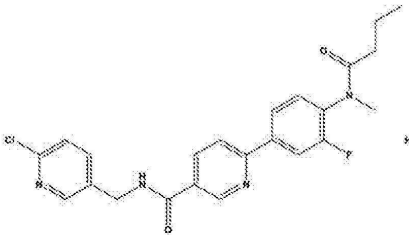
[0421]



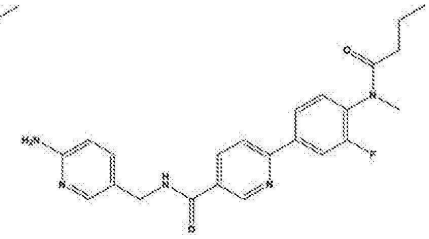
I-T 808



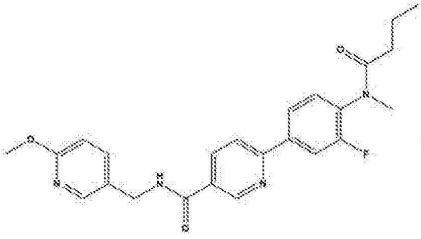
I-T 809



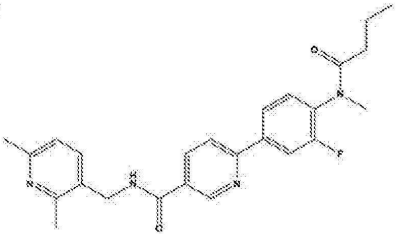
I-T 810



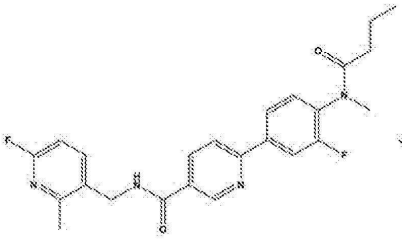
I-T 811



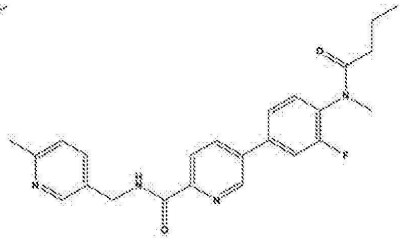
I-T 812



I-T 813

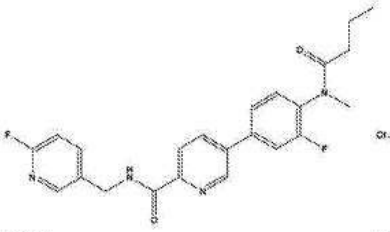


I-T 814

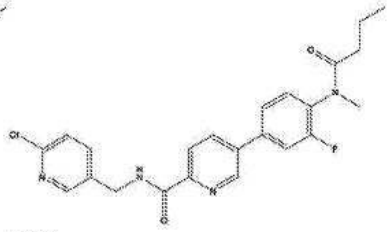


I-T 815

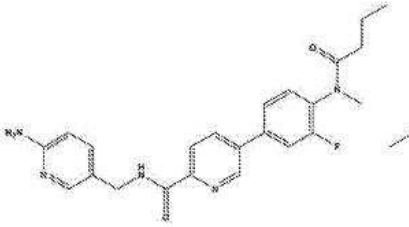
[0422]



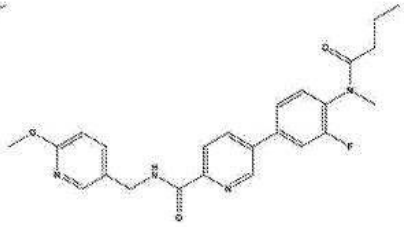
I-T 816



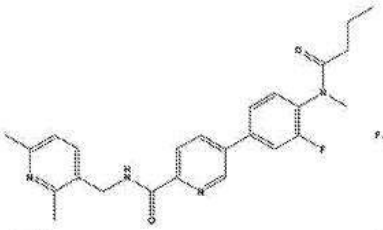
I-T 817



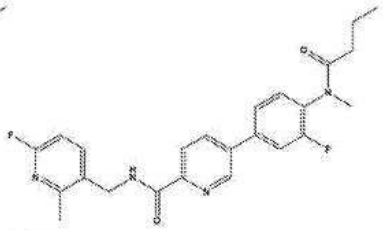
I-T 818



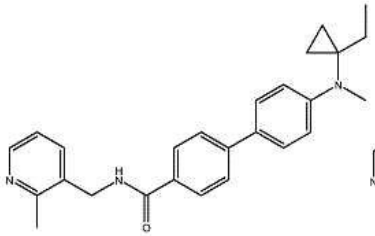
I-T 819



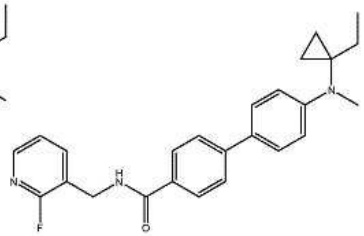
I-T 820



I-T 821

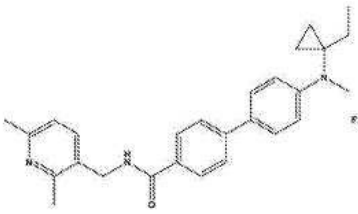


I-T 822

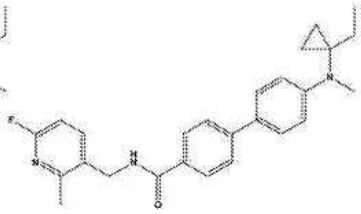


I-T 823

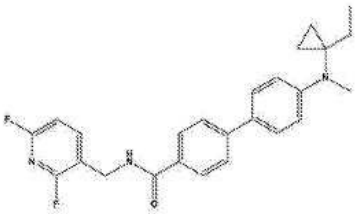
[0423]



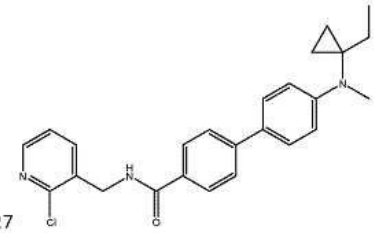
I-T 824



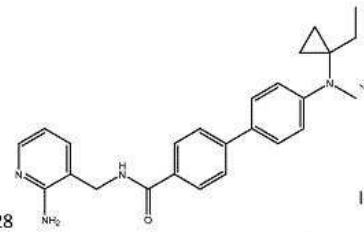
I-T 825



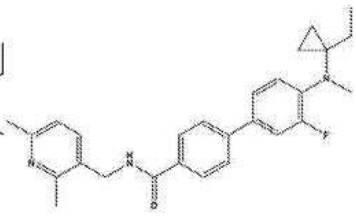
I-T 826



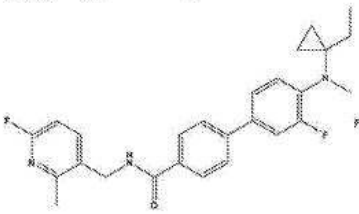
I-T 827



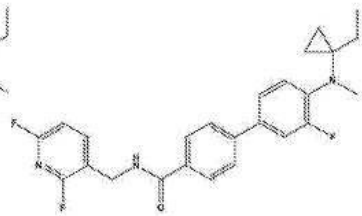
I-T828



I-T 829

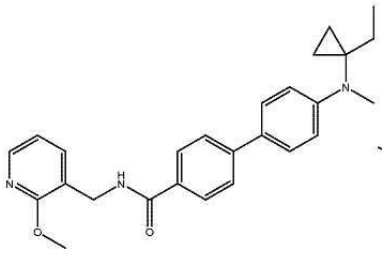


I-T 830

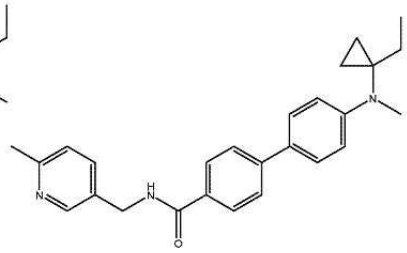


I-T 831

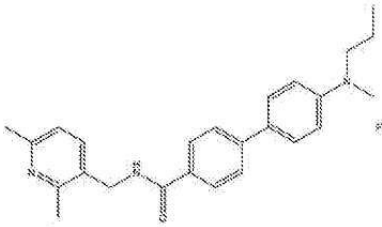
[0424]



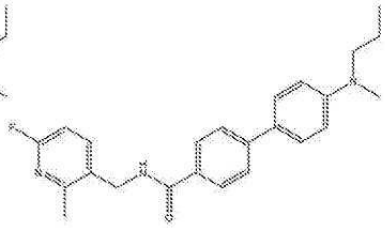
I-T 832



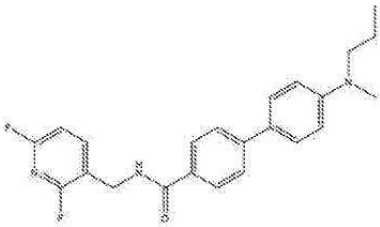
I-T 833



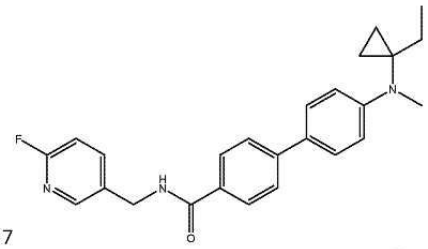
I-T 834



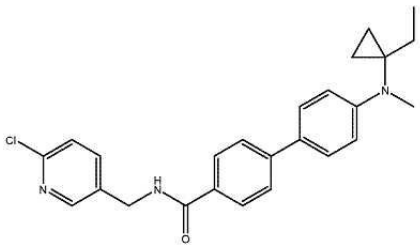
I-T 835



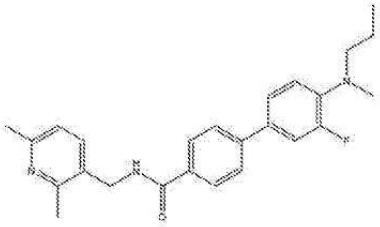
I-T 836



I-T 837

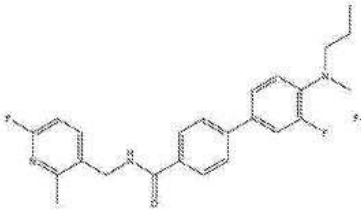


I-T838

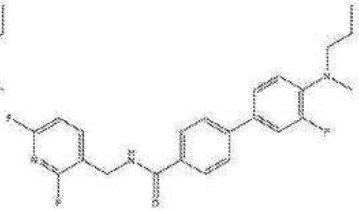


I-T 839

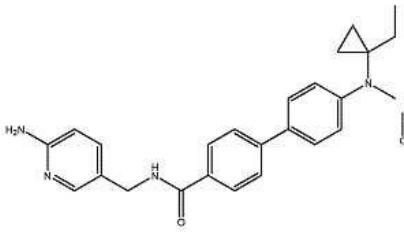
[0425]



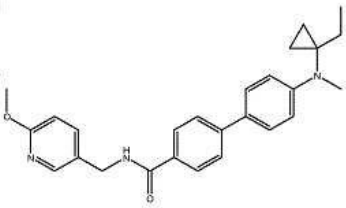
I-T 840



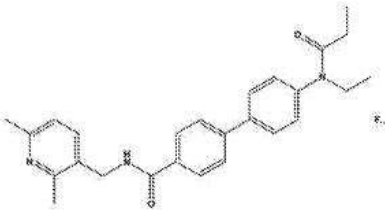
I-T 841



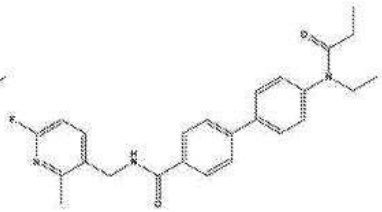
I-T 842



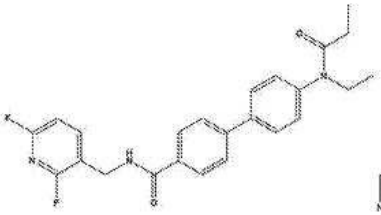
I-T 843



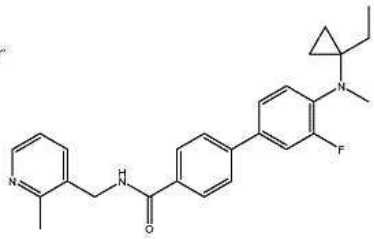
I-T 844



I-T 845

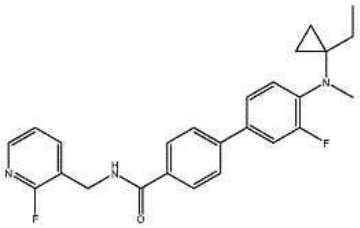


I-T 846

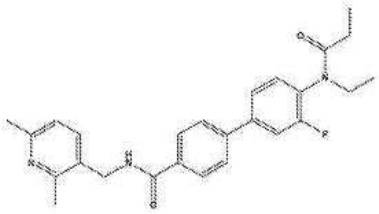


I-T 847

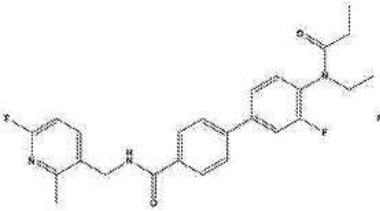
[0426]



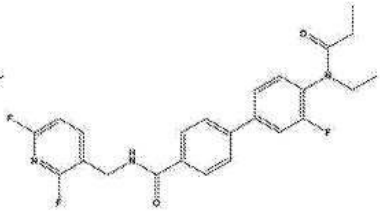
I-T 848



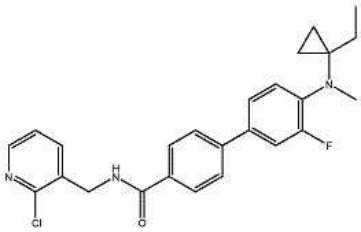
I-T 849



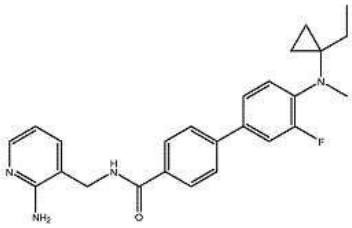
I-T 850



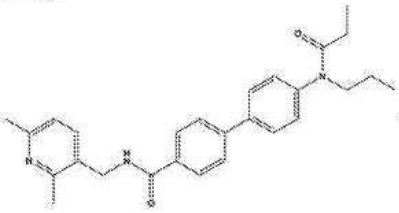
I-T 851



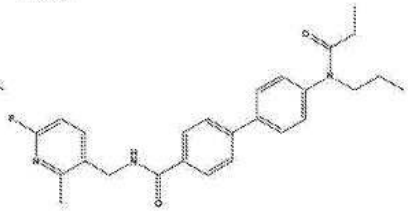
I-T 852



I-T853

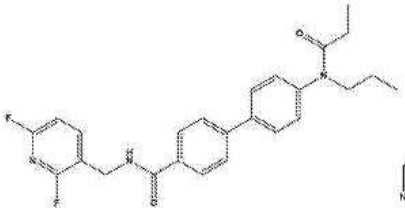


I-T 854

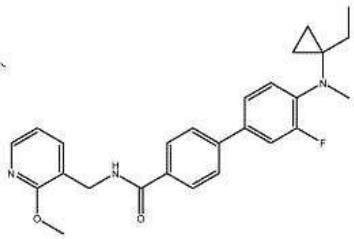


I-T 855

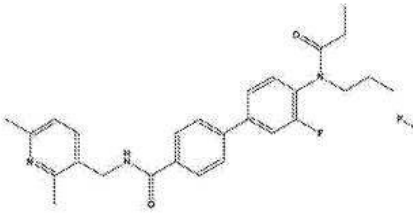
[0427]



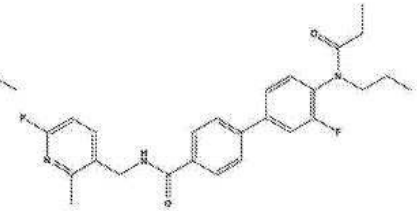
I-T 856



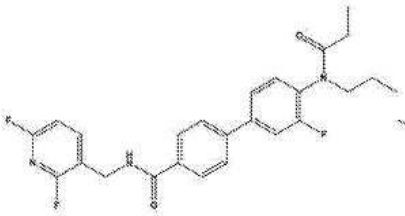
I-T 857



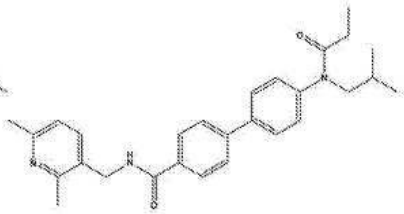
I-T 858



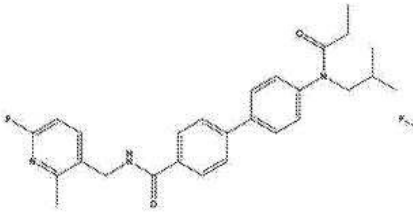
I-T 859



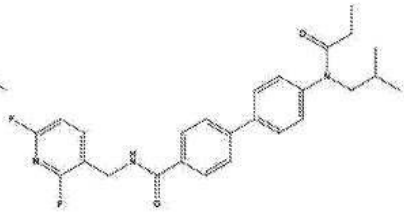
I-T 860



I-T 861

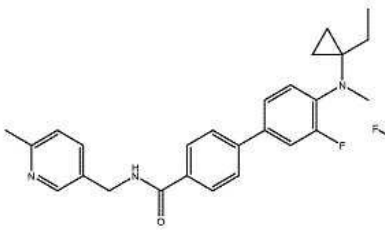


I-T 862

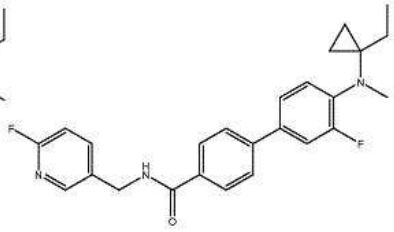


I-T 863

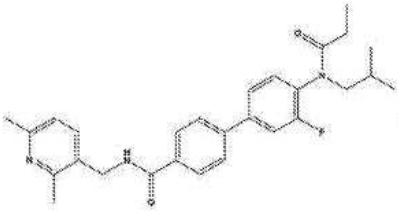
[0428]



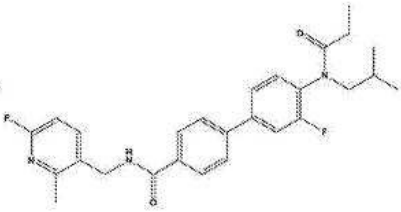
I-T864



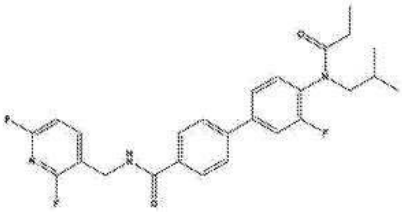
I-T865



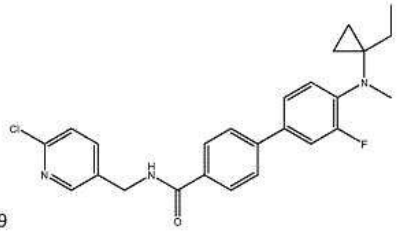
I-T 866



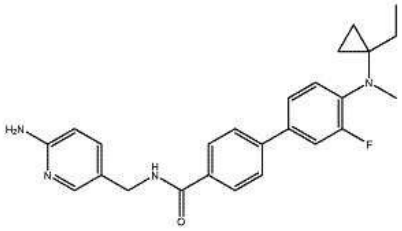
I-T 867



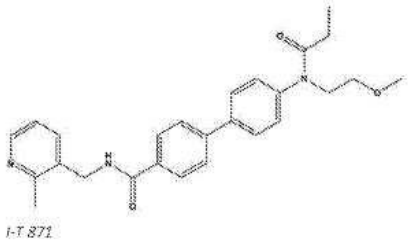
I-T 868



I-T 869

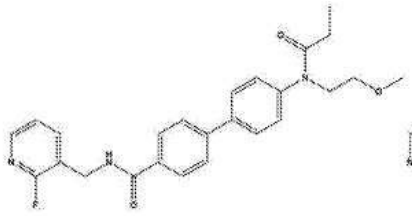


I-T 870

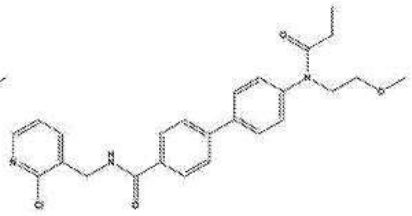


I-T 871

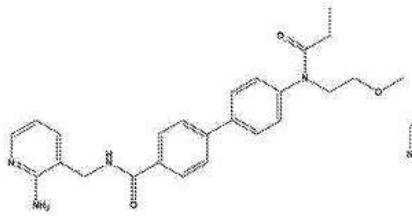
[0429]



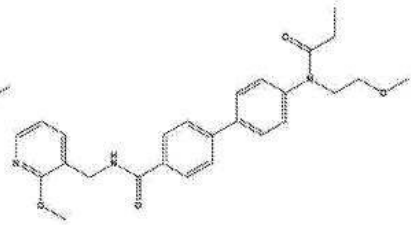
I-T 872



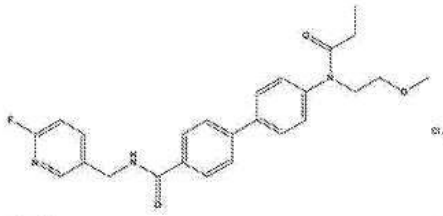
I-T 873



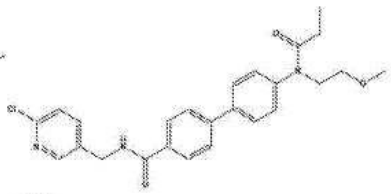
I-T 874



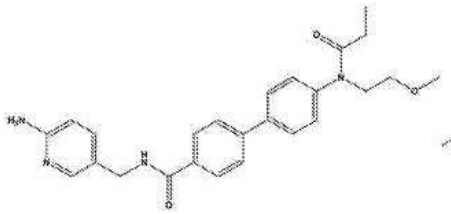
I-T 875



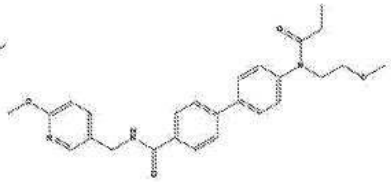
I-T 876



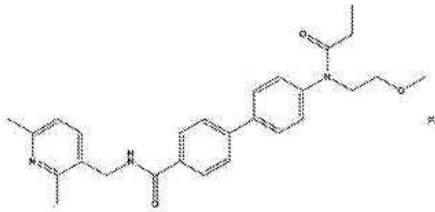
I-T 877



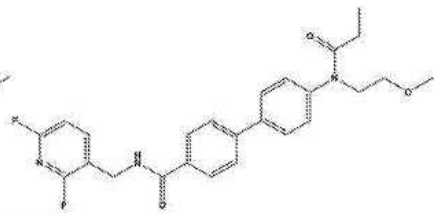
I-T 878



I-T 879

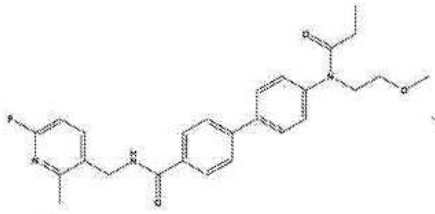


I-T 880

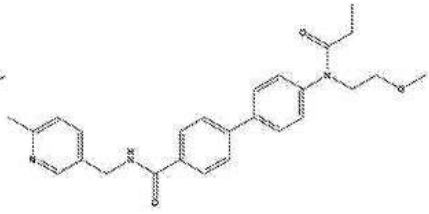


I-T 881

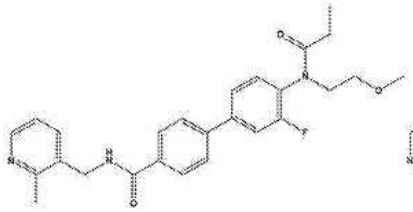
[0430]



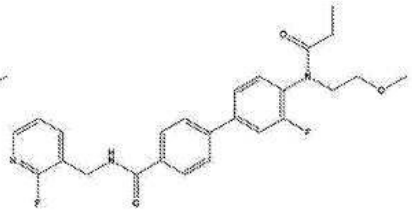
I-T 882



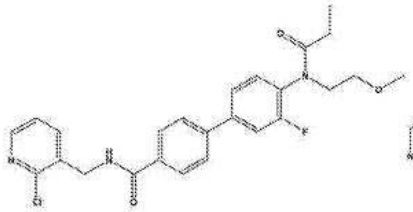
I-T 883



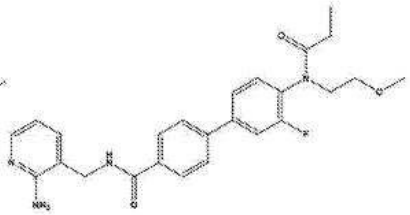
I-T 884



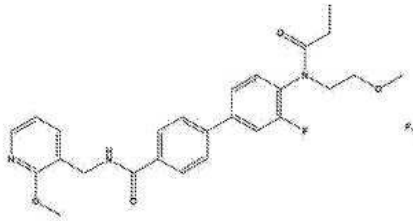
I-T 885



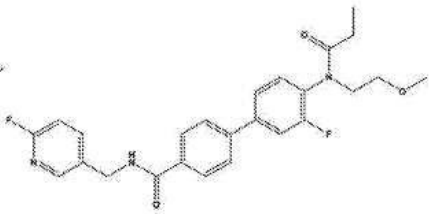
I-T 886



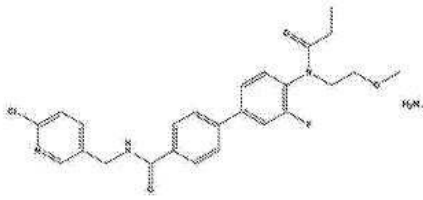
I-T 887



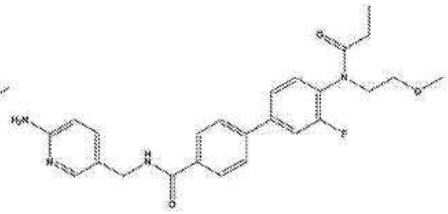
I-T 888



I-T 889

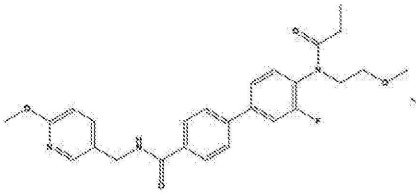


I-T 890

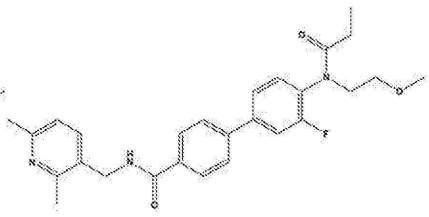


I-T 891

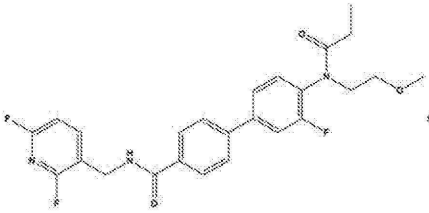
[0431]



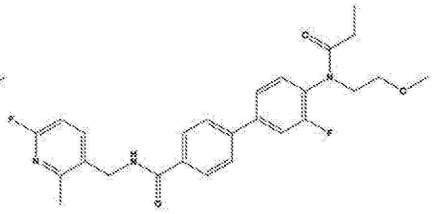
I-T 892



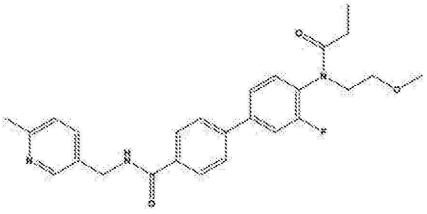
I-T 893



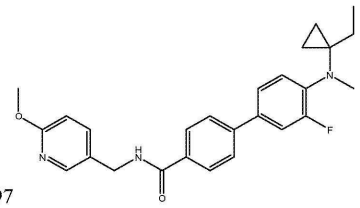
I-T 894



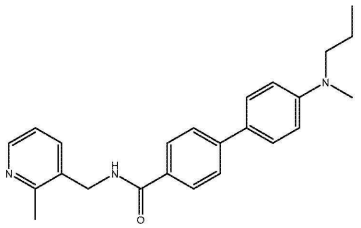
I-T 895



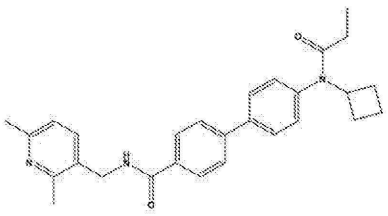
I-T 896



I-T 897

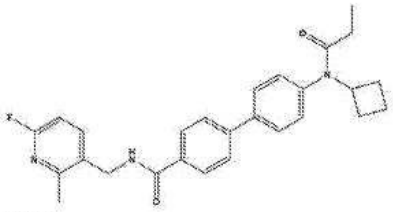


I-T898

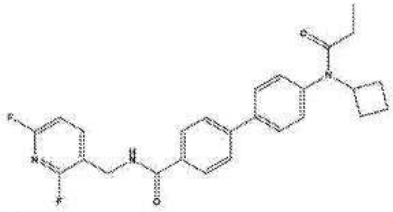


I-T 899

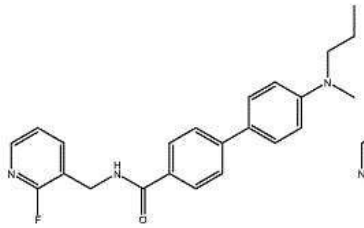
[0432]



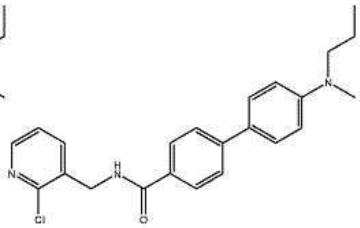
I-T 900



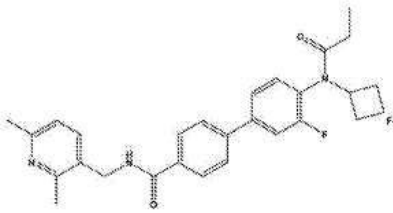
I-T 901



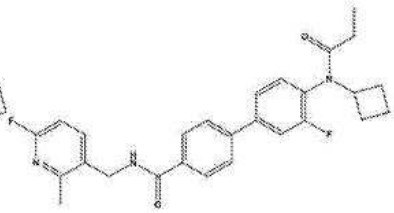
I-T 902



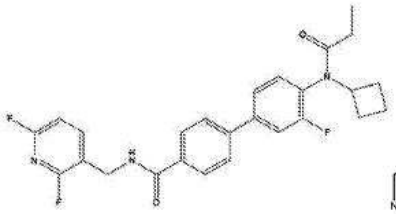
I-T 903



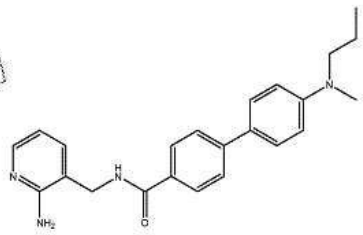
I-T 904



I-T 905

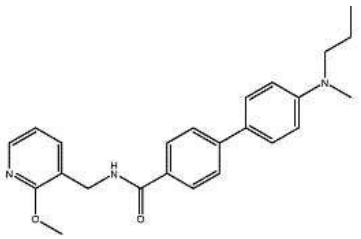


I-T 906

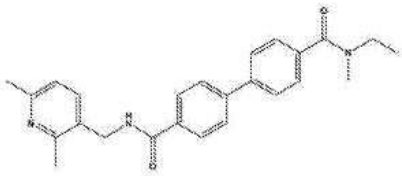


I-T907

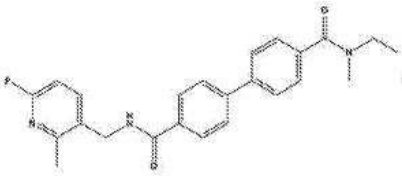
[0433]



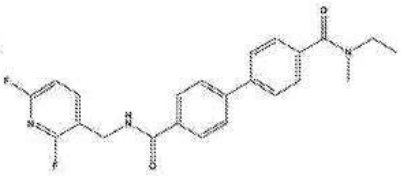
I-T908



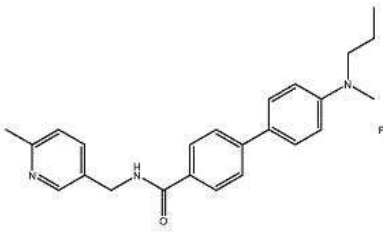
I-T 909



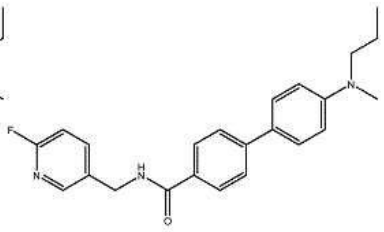
I-T 910



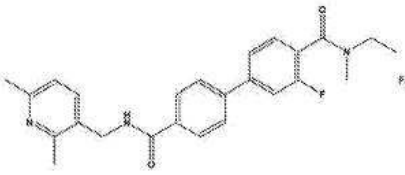
I-T 911



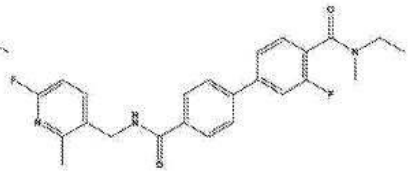
I-T 912



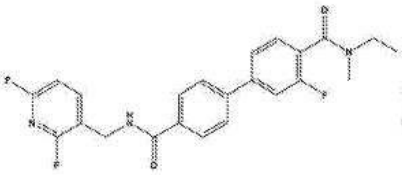
I-T913



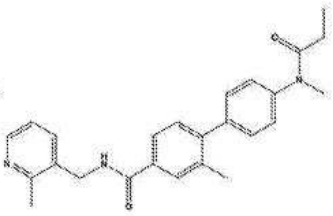
I-T 914



I-T 915

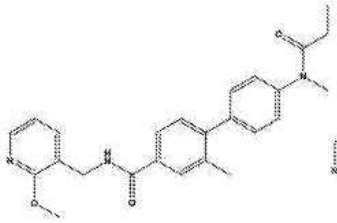


I-T 916

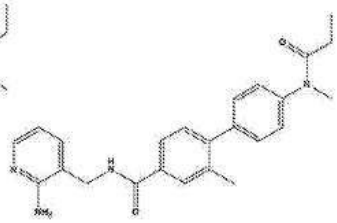


I-T 917

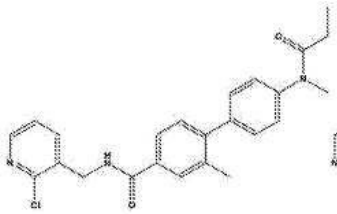
[0434]



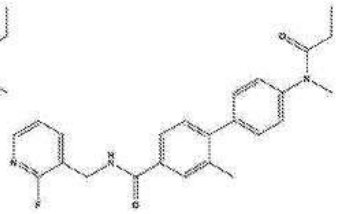
I-T 918



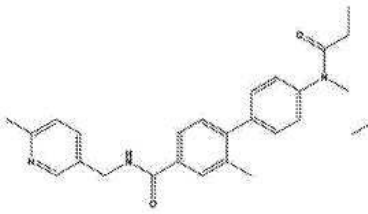
I-T 919



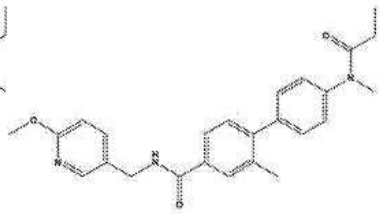
I-T 920



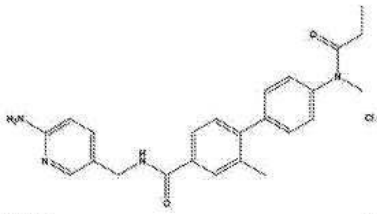
I-T 921



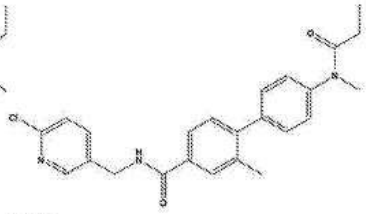
I-T 922



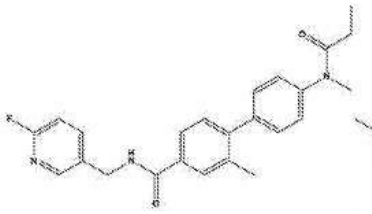
I-T 923



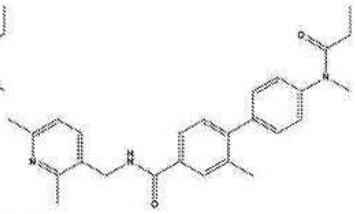
I-T 924



I-T 925

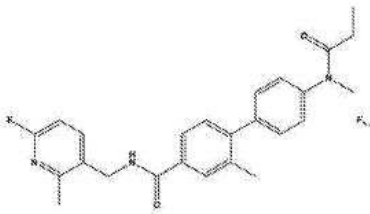


I-T 926

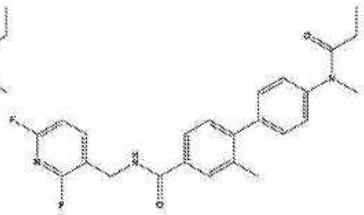


I-T 927

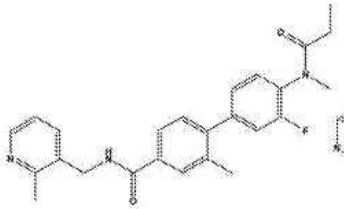
[0435]



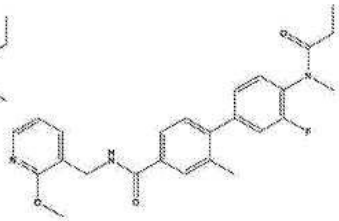
I-T 928



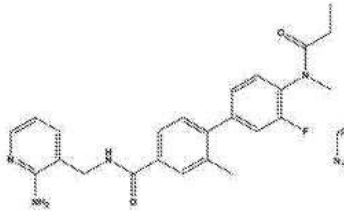
I-T 929



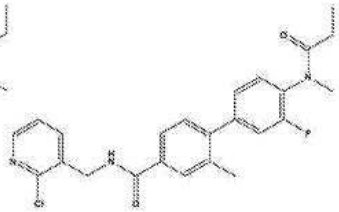
I-T 930



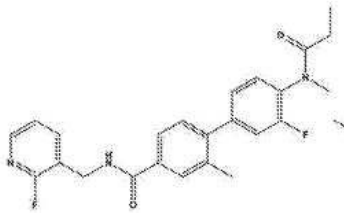
I-T 931



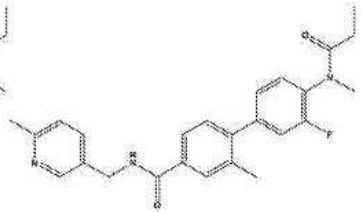
I-T 932



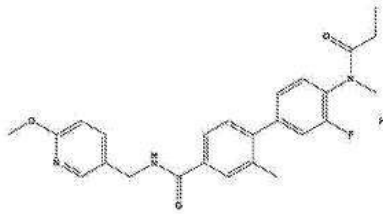
I-T 933



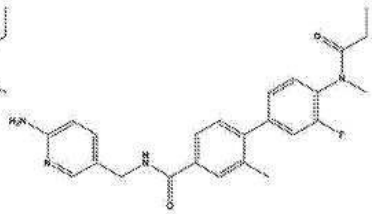
I-T 934



I-T 935

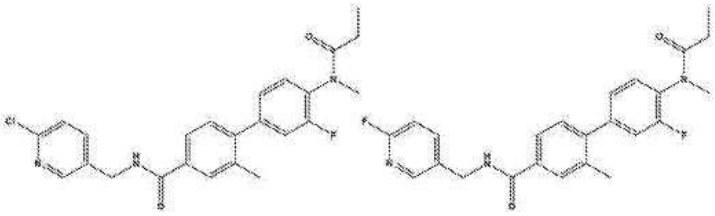


I-T 936

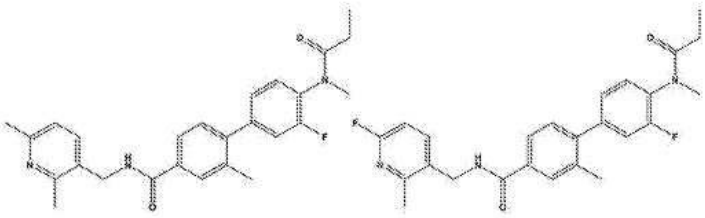


I-T 937

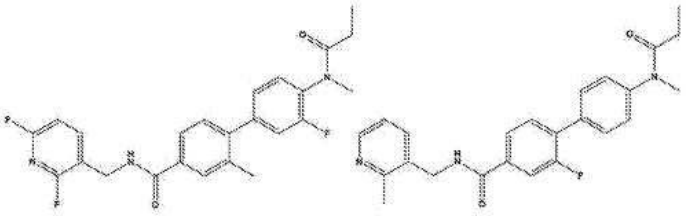
[0436]



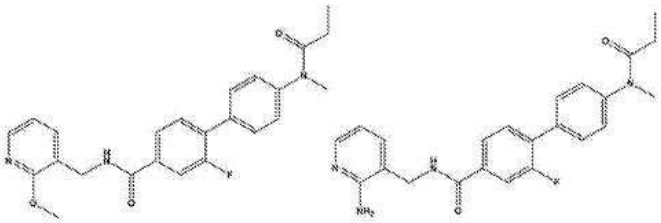
I-T 938 I-T 939



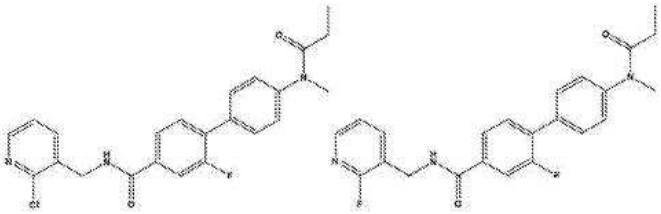
I-T 940 I-T 941



I-T 942 I-T 943

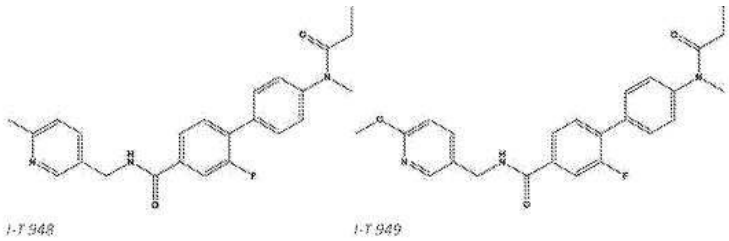


I-T 944 I-T 945

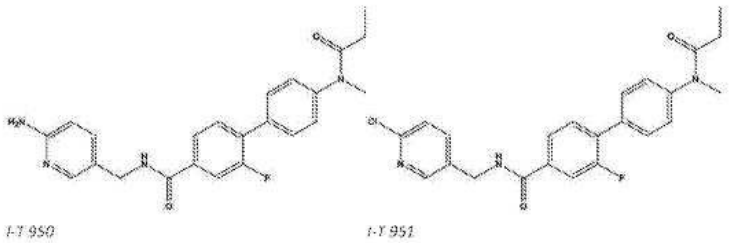


I-T 946 I-T 947

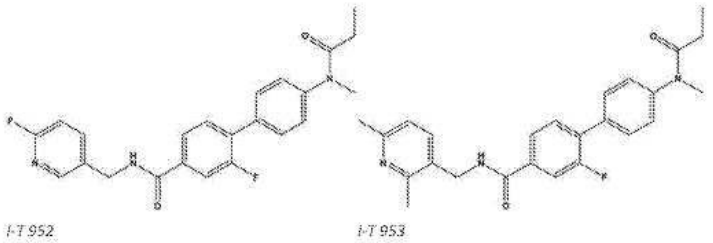
[0437]



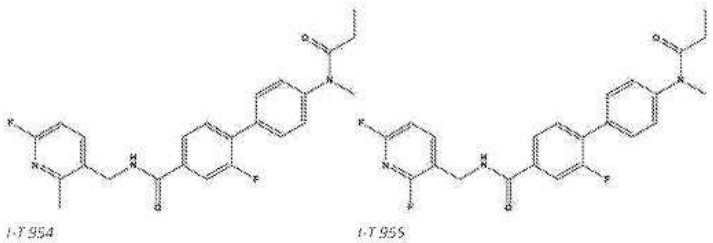
I-T 948 I-T 949



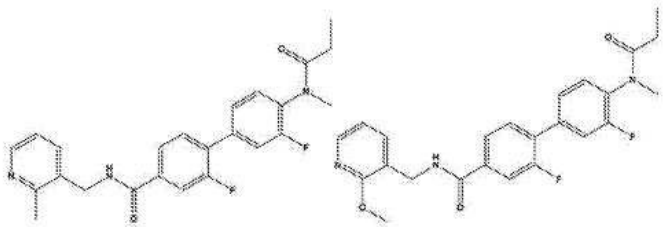
I-T 950 I-T 951



I-T 952 I-T 953

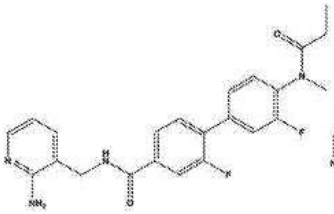


I-T 954 I-T 955

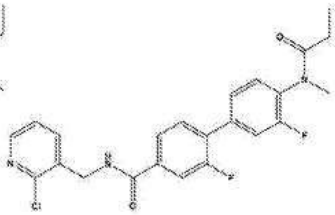


I-T 956 I-T 957

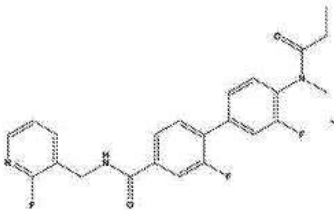
[0438]



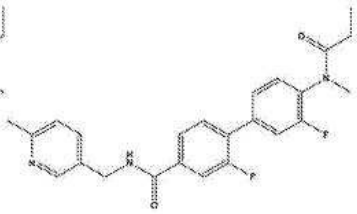
I-T 958



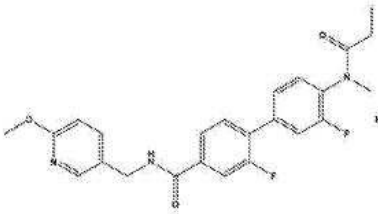
I-T 959



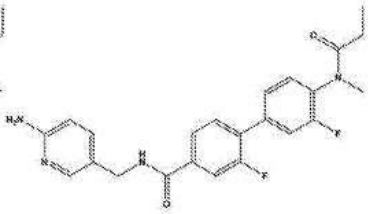
I-T 960



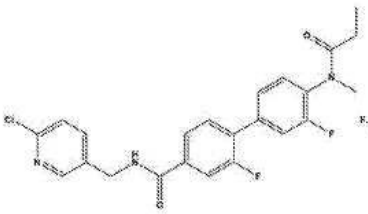
I-T 961



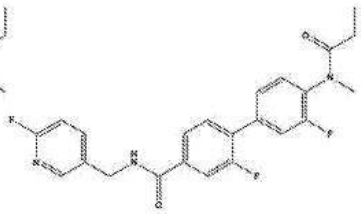
I-T 962



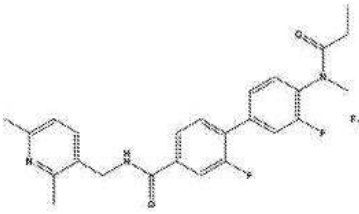
I-T 963



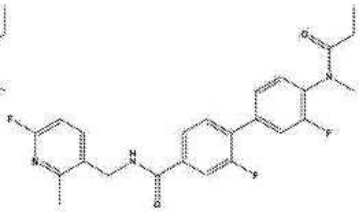
I-T 964



I-T 965

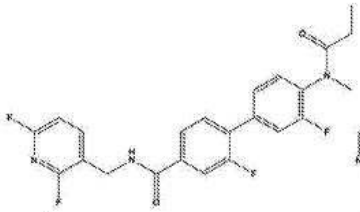


I-T 966

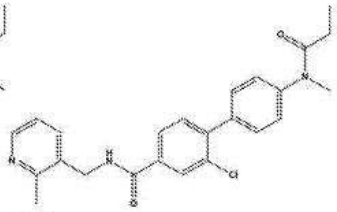


I-T 967

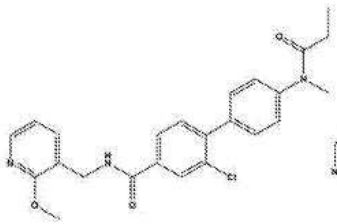
[0439]



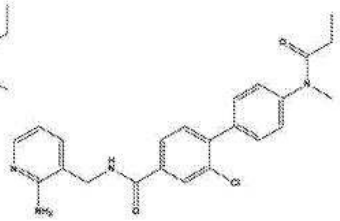
I-T 968



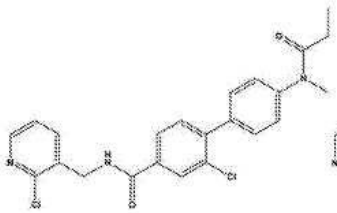
I-T 969



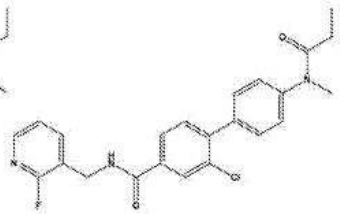
I-T 970



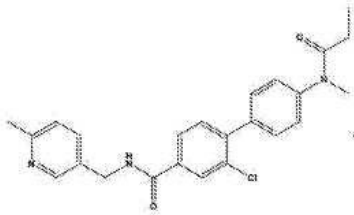
I-T 971



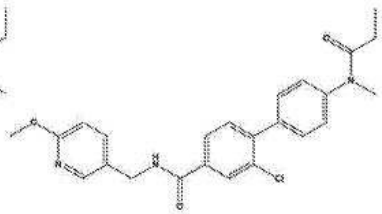
I-T 972



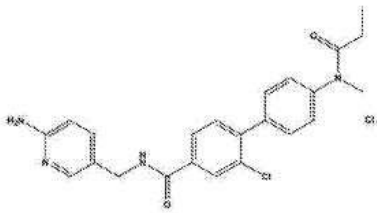
I-T 973



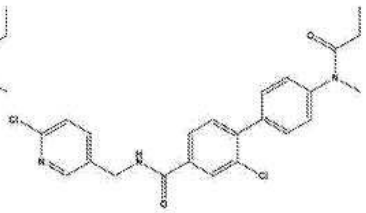
I-T 974



I-T 975

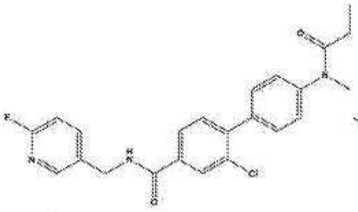


I-T 976

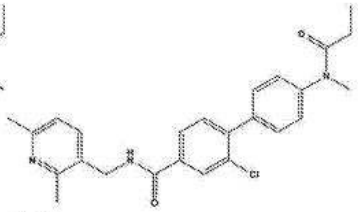


I-T 977

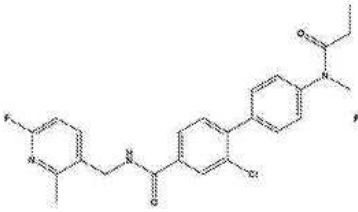
[0440]



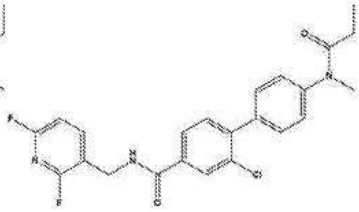
I-T 978



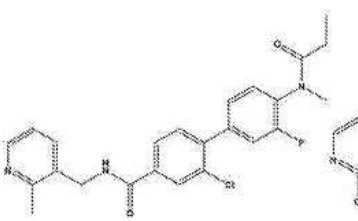
I-T 979



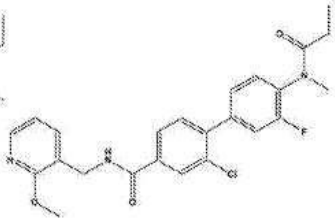
I-T 980



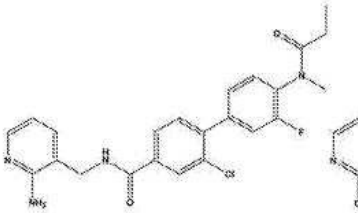
I-T 981



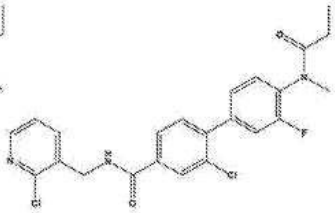
I-T 982



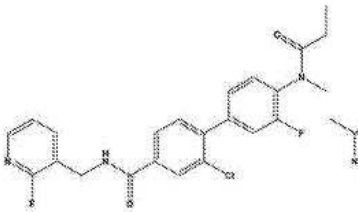
I-T 983



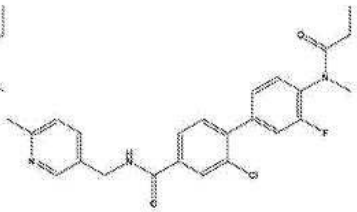
I-T 984



I-T 985

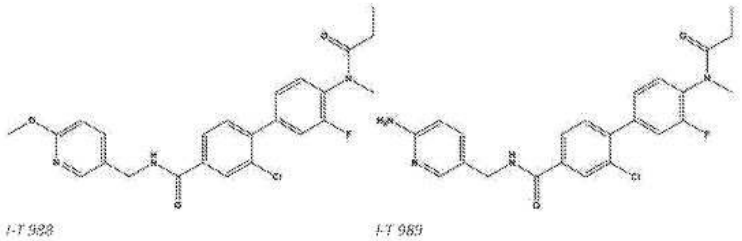


I-T 986

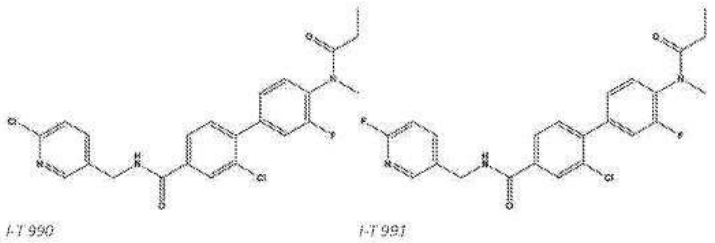


I-T 987

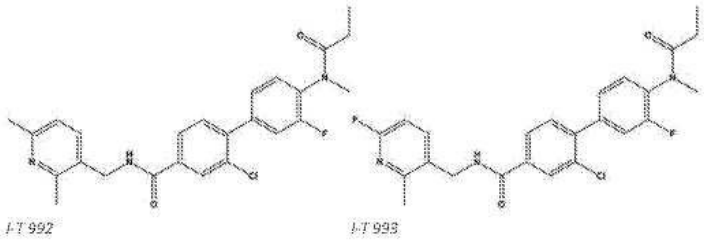
[0441]



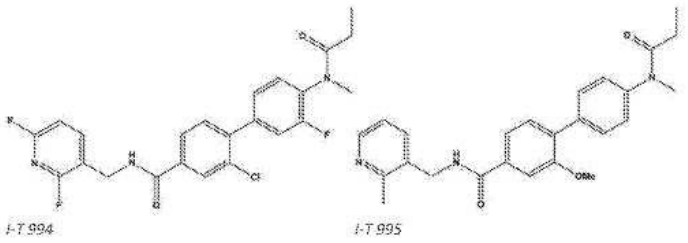
I-T 988 I-T 989



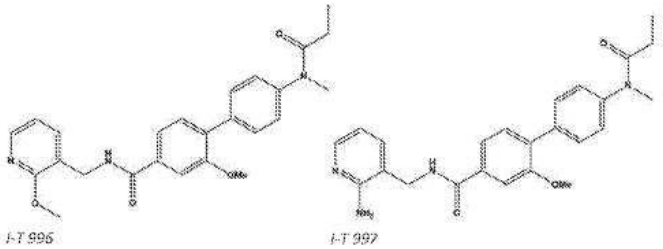
I-T 990 I-T 991



I-T 992 I-T 993

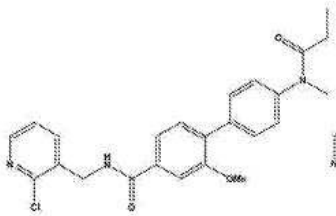


I-T 994 I-T 995

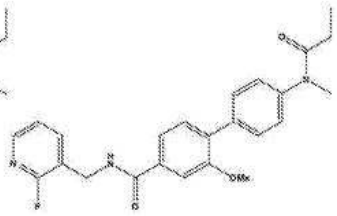


I-T 996 I-T 997

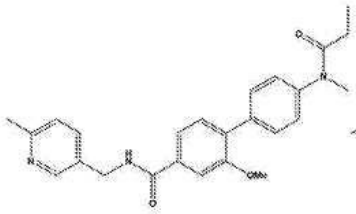
[0442]



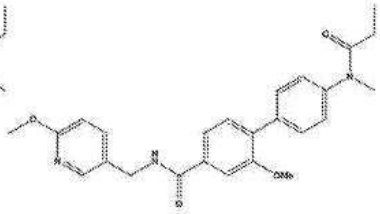
I-T 998



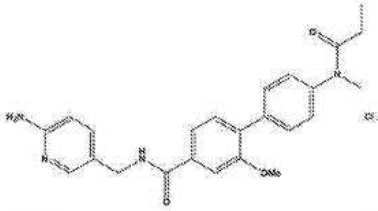
I-T 999



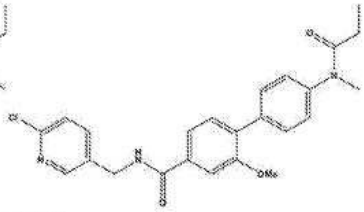
I-T 1000



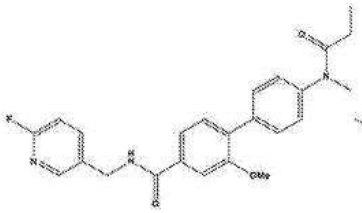
I-T 1001



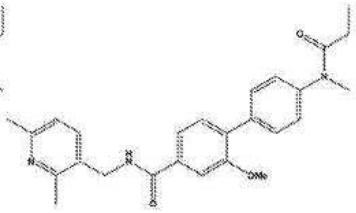
I-T 1002



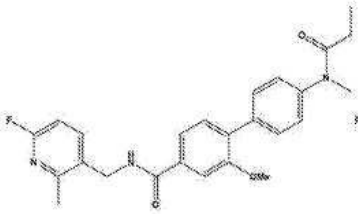
I-T 1003



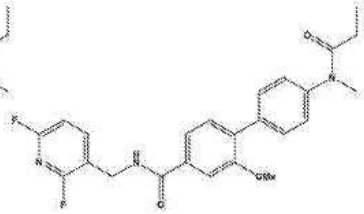
I-T 1004



I-T 1005

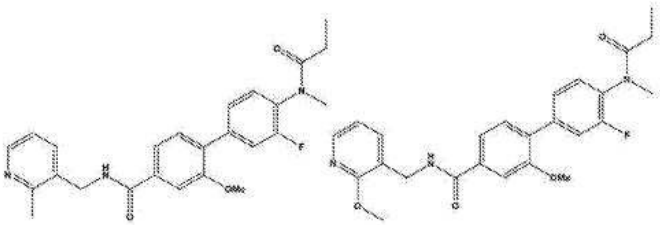


I-T 1006



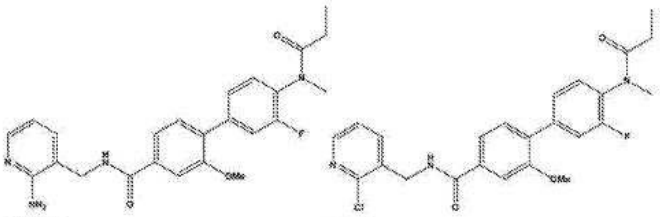
I-T 1007

[0443]



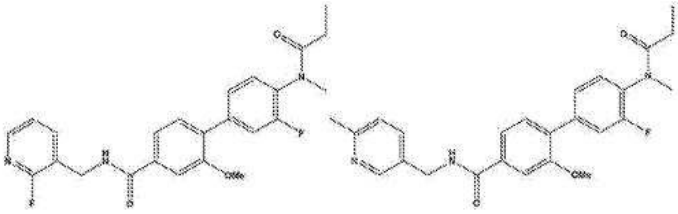
I-T 1008

I-T 1009



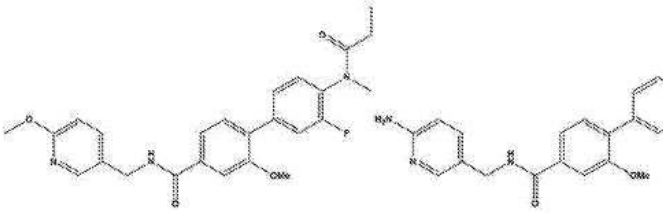
I-T 1010

I-T 1011



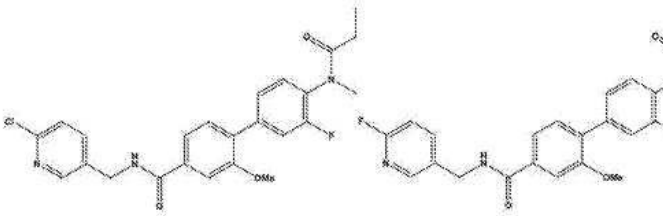
I-T 1012

I-T 1013



I-T 1014

I-T 1015

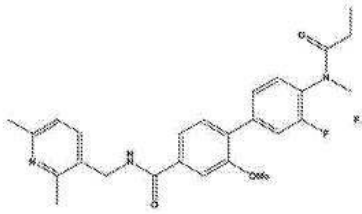


I-T 1016

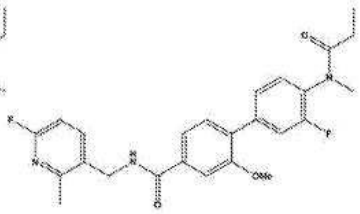
I-T 1017

[0444]

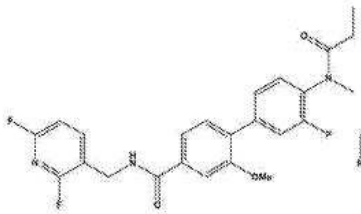
[0445]



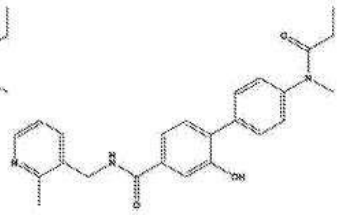
I-T 1018



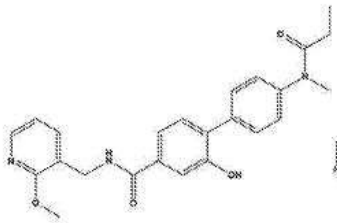
I-T 1019



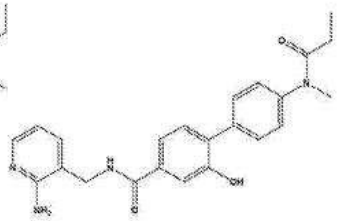
I-T 1020



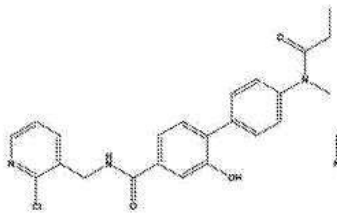
I-T 1021



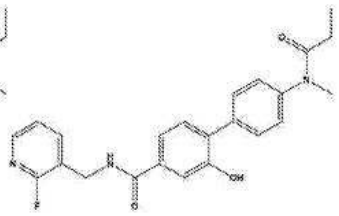
I-T 1022



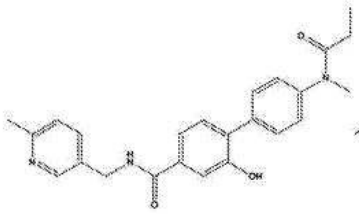
I-T 1023



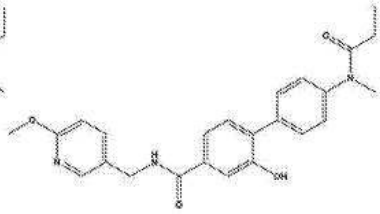
I-T 1024



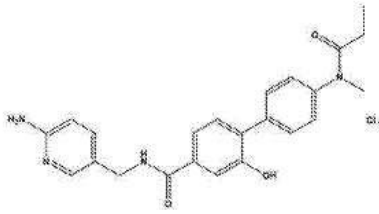
I-T 1025



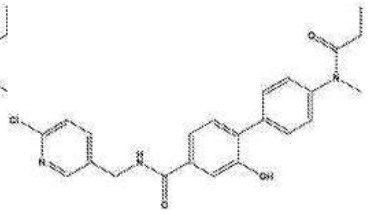
I-T 1026



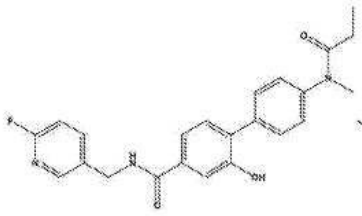
I-T 1027



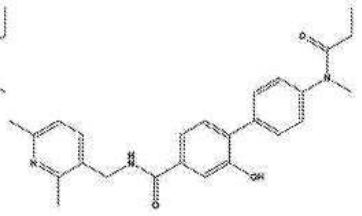
I-T 1028



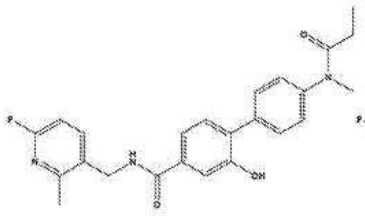
I-T 1029



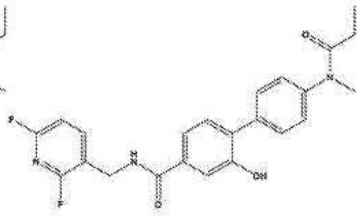
I-T 1030



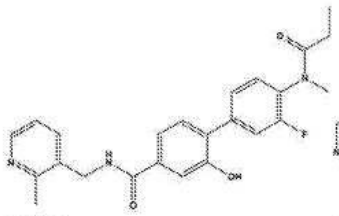
I-T 1031



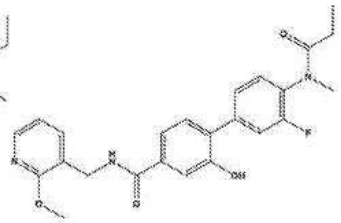
I-T 1032



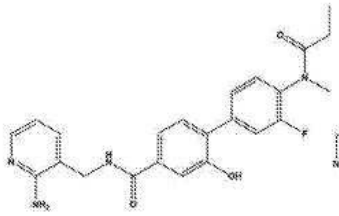
I-T 1033



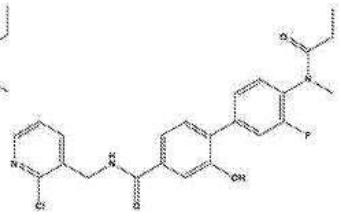
I-T 1034



I-T 1035

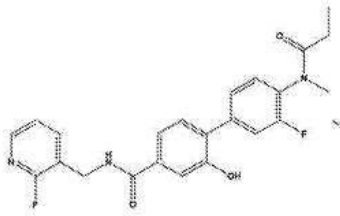


I-T 1036

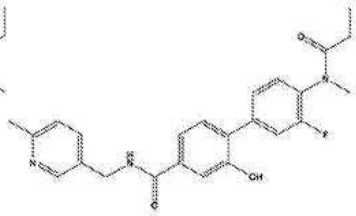


I-T 1037

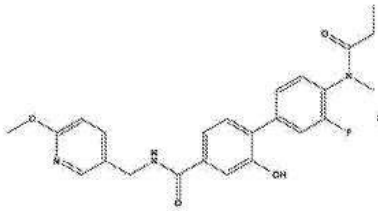
[0446]



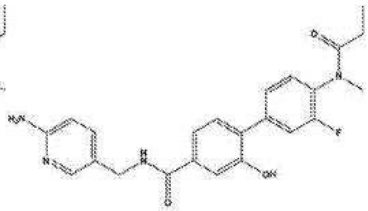
I-T 1038



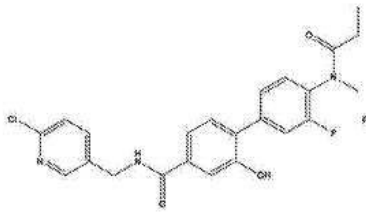
I-T 1039



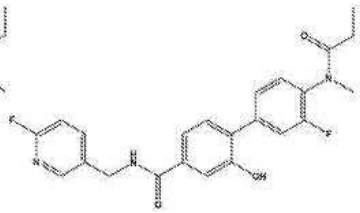
I-T 1040



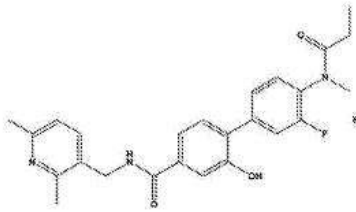
I-T 1041



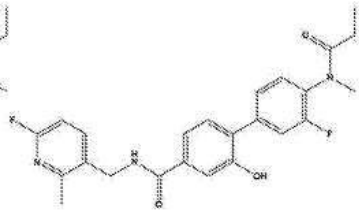
I-T 1042



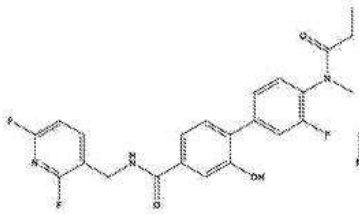
I-T 1043



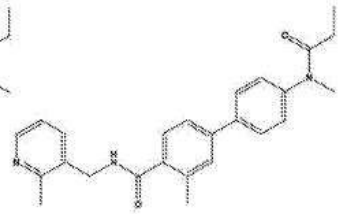
I-T 1044



I-T 1045

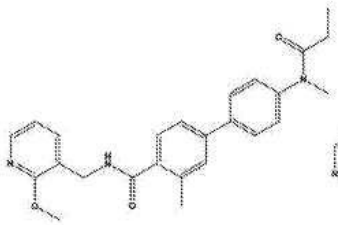


I-T 1046

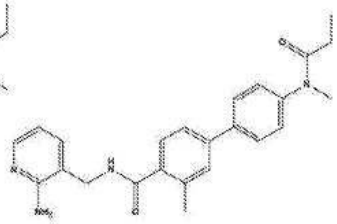


I-T 1047

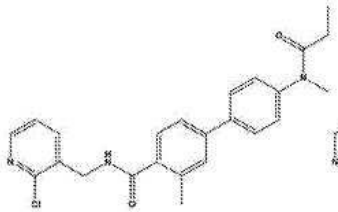
[0447]



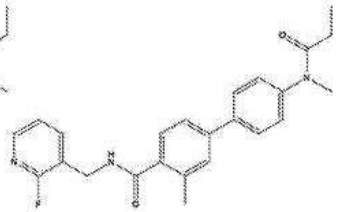
I-T 1048



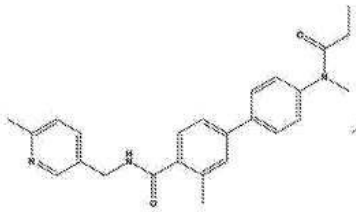
I-T 1049



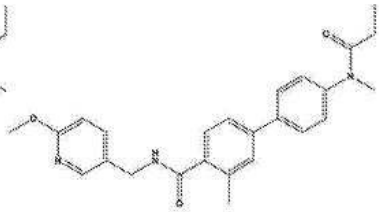
I-T 1050



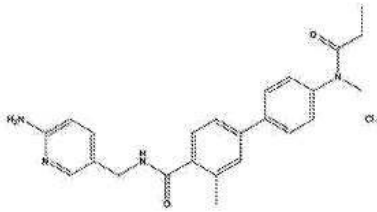
I-T 1051



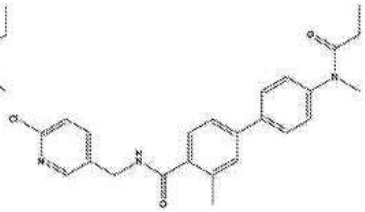
I-T 1052



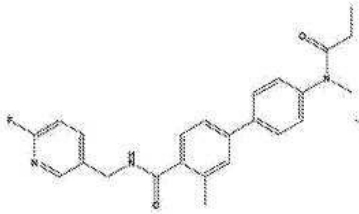
I-T 1053



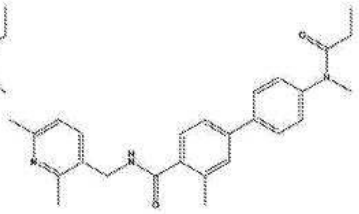
I-T 1054



I-T 1055

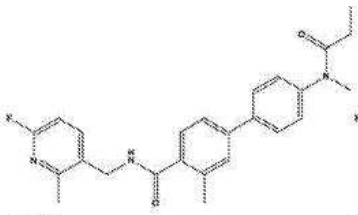


I-T 1056

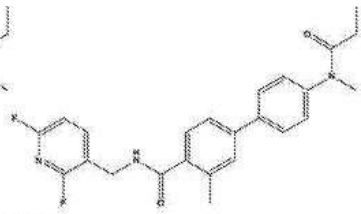


I-T 1057

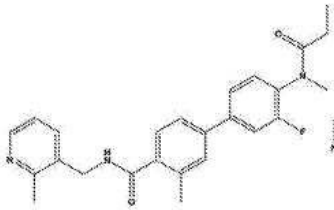
[0448]



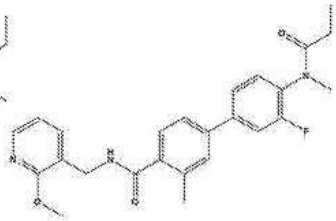
I-T 1058



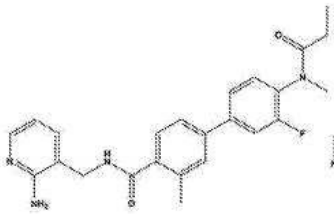
I-T 1059



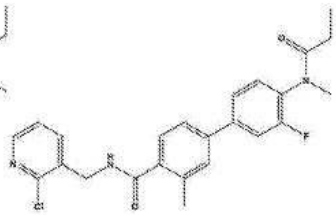
I-T 1060



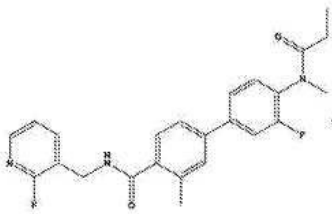
I-T 1061



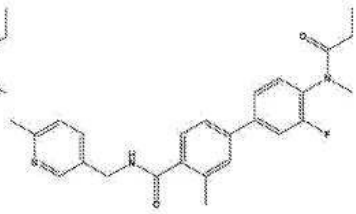
I-T 1062



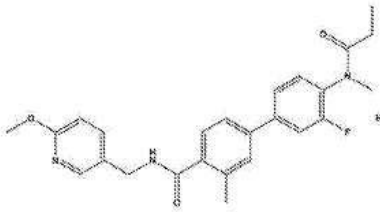
I-T 1063



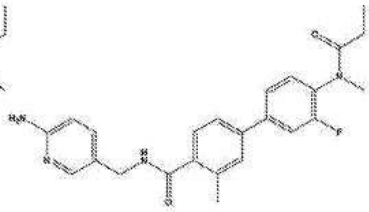
I-T 1064



I-T 1065

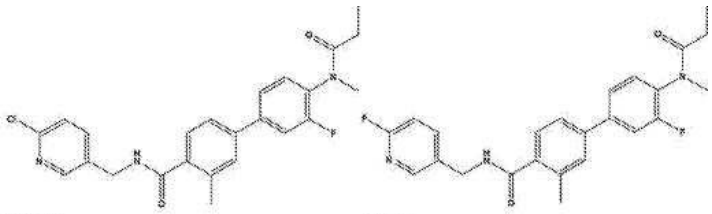


I-T 1066



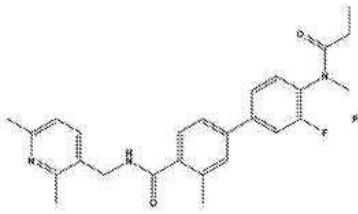
I-T 1067

[0449]

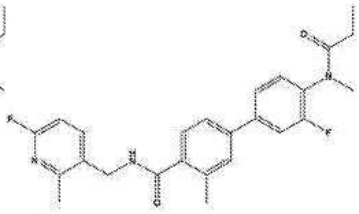


I-T 1068

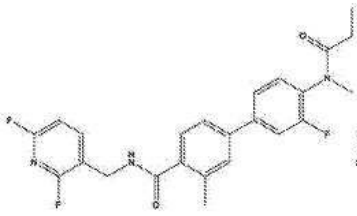
I-T 1069



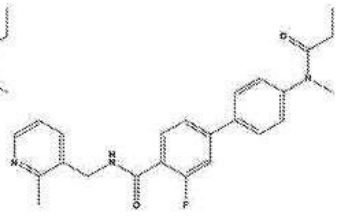
I-T 1070



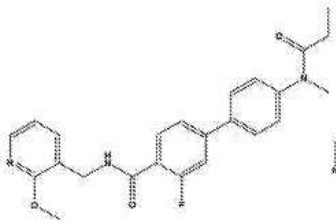
I-T 1071



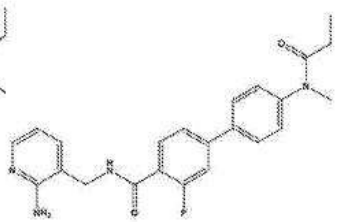
I-T 1072



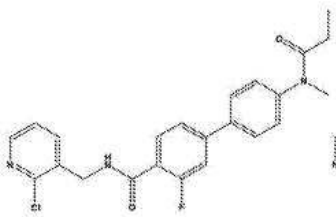
I-T 1073



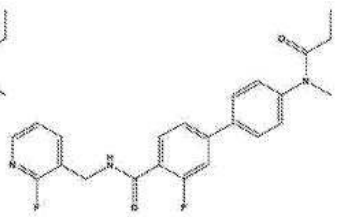
I-T 1074



I-T 1075

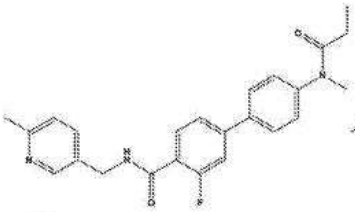


I-T 1076

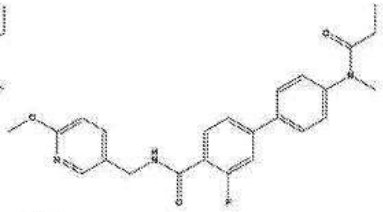


I-T 1077

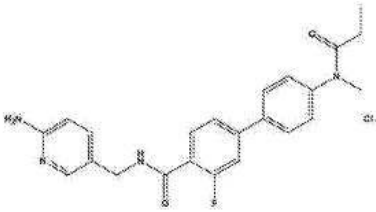
[0450]



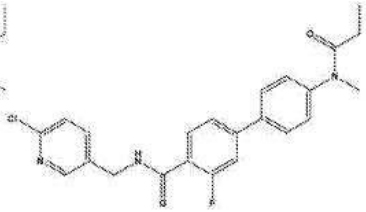
I-T 1078



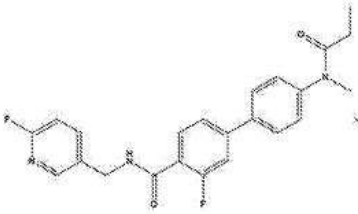
I-T 1079



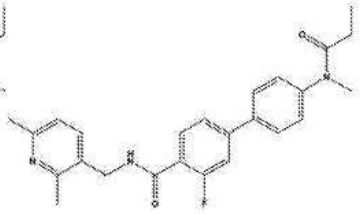
I-T 1080



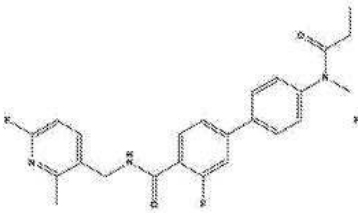
I-T 1081



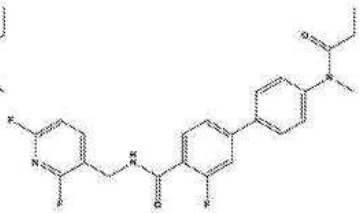
I-T 1082



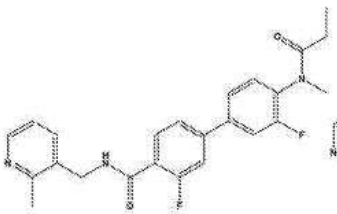
I-T 1083



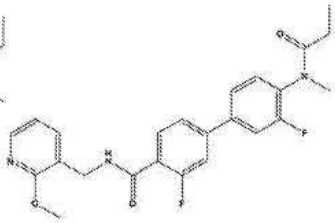
I-T 1084



I-T 1085

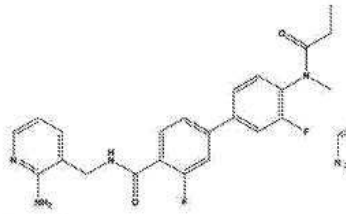


I-T 1086

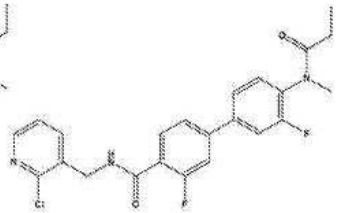


I-T 1087

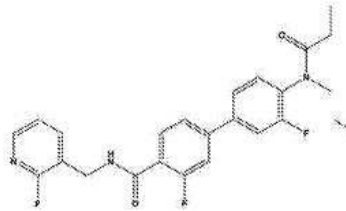
[0451]



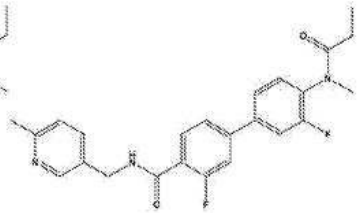
I-T 1088



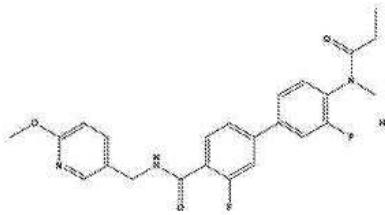
I-T 1089



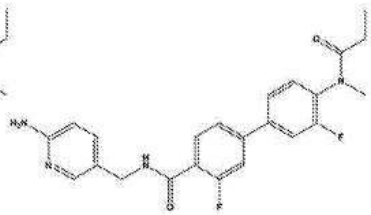
I-T 1090



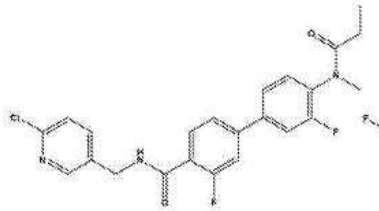
I-T 1091



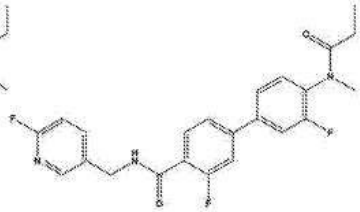
I-T 1092



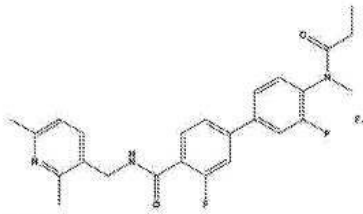
I-T 1093



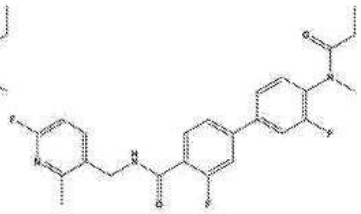
I-T 1094



I-T 1095

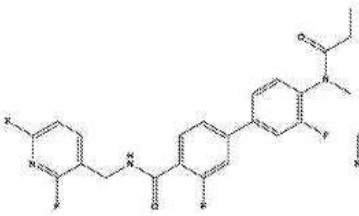


I-T 1096

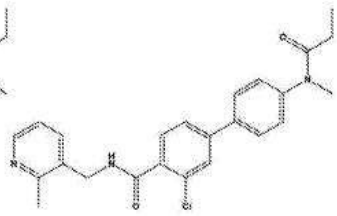


I-T 1097

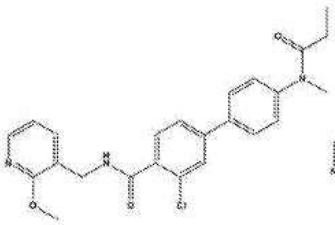
[0452]



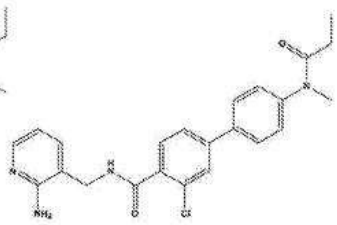
I-T 1098



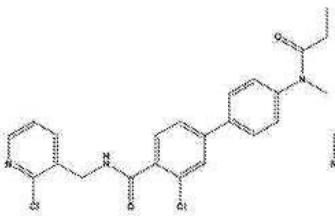
I-T 1099



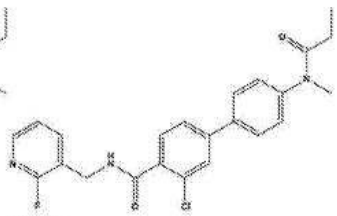
I-T 1100



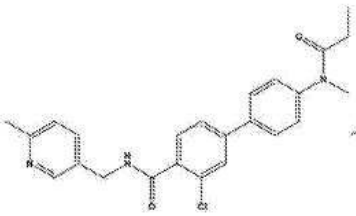
I-T 1101



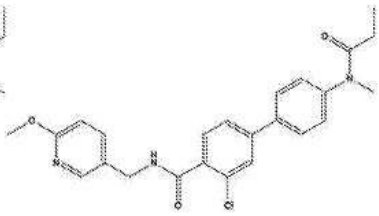
I-T 1102



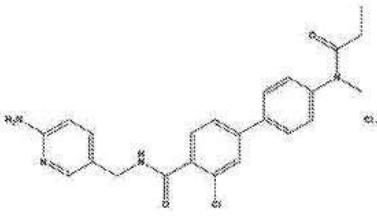
I-T 1103



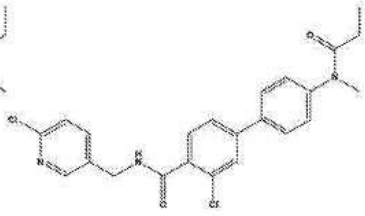
I-T 1104



I-T 1105

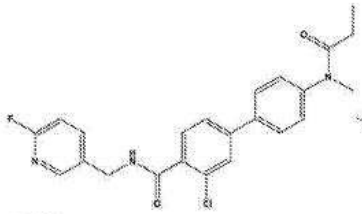


I-T 1106

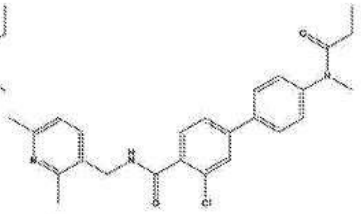


I-T 1107

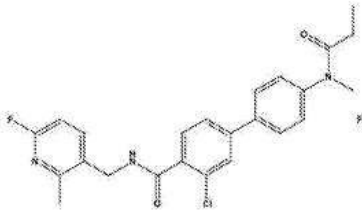
[0453]



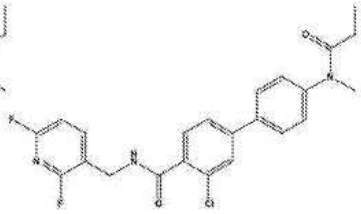
I-T 1108



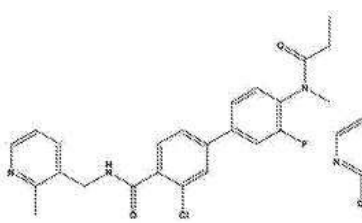
I-T 1109



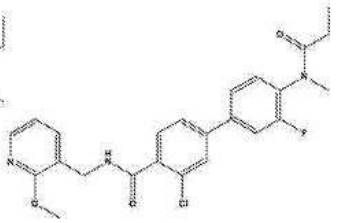
I-T 1110



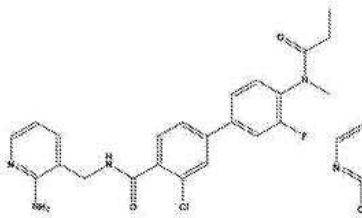
I-T 1111



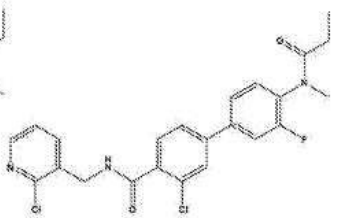
I-T 1112



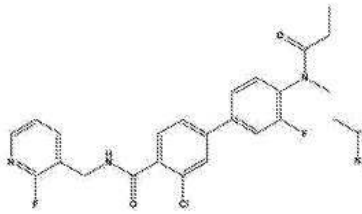
I-T 1113



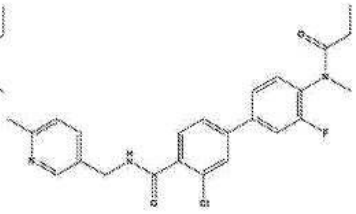
I-T 1114



I-T 1115

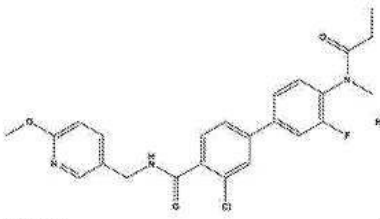


I-T 1116

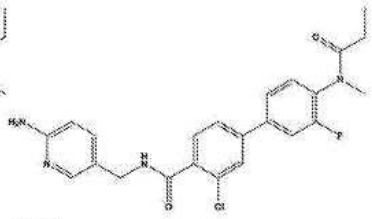


I-T 1117

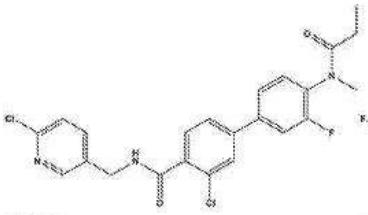
[0454]



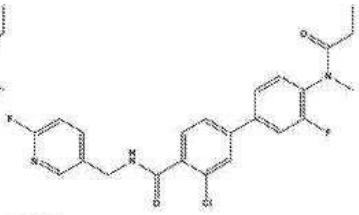
I-T 1118



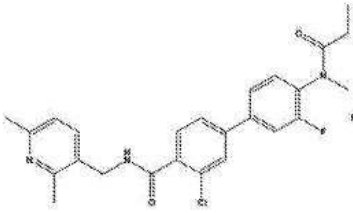
I-T 1119



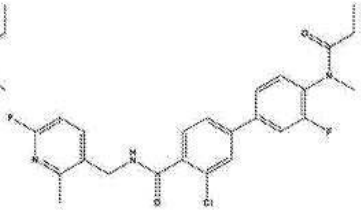
I-T 1120



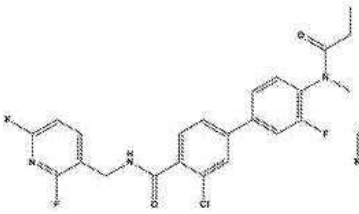
I-T 1121



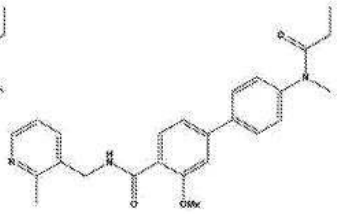
I-T 1122



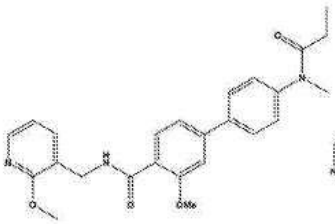
I-T 1123



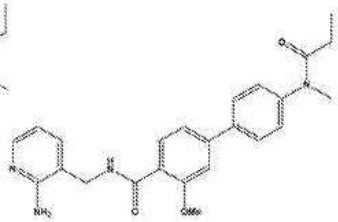
I-T 1124



I-T 1125

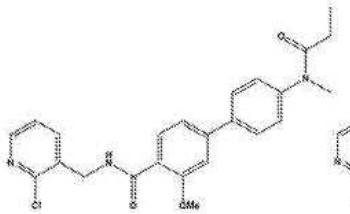


I-T 1126

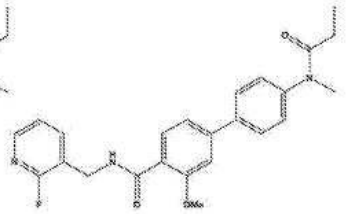


I-T 1127

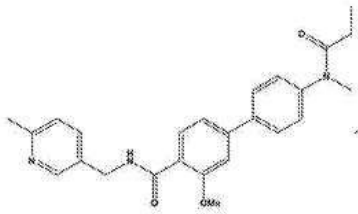
[0455]



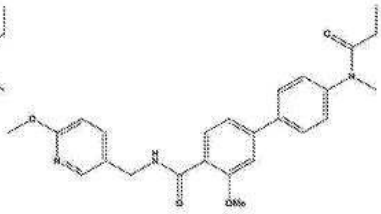
I-T 1128



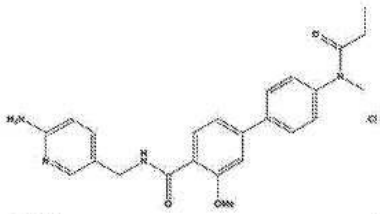
I-T 1129



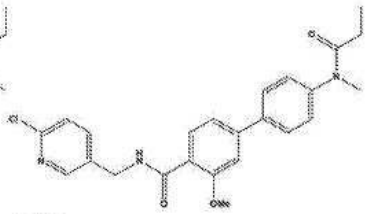
I-T 1130



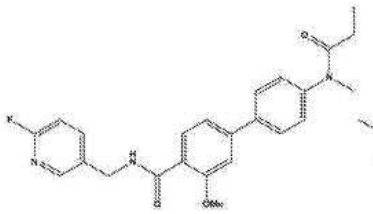
I-T 1131



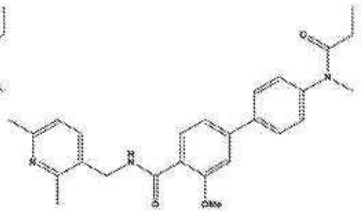
I-T 1132



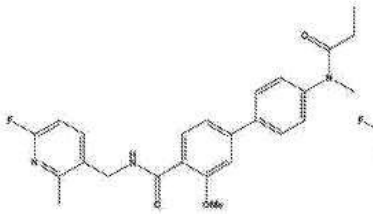
I-T 1133



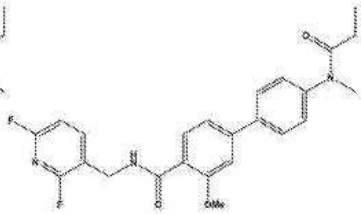
I-T 1134



I-T 1135

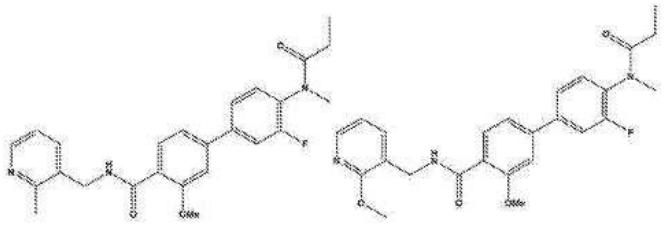


I-T 1136

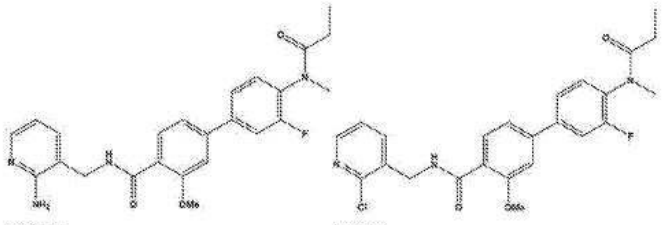


I-T 1137

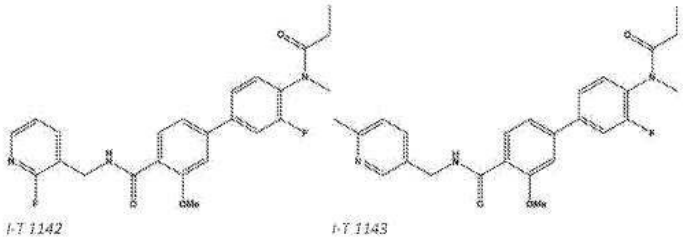
[0456]



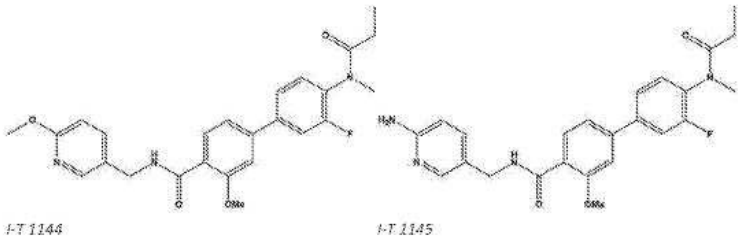
I-T 1138 I-T 1139



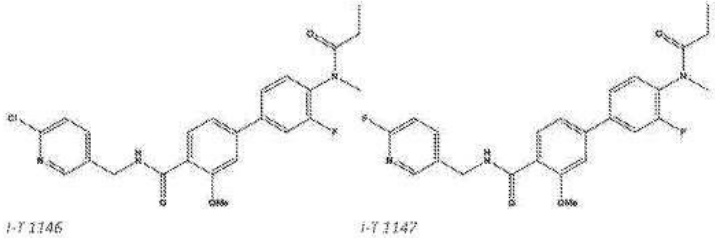
I-T 1140 I-T 1141



I-T 1142 I-T 1143

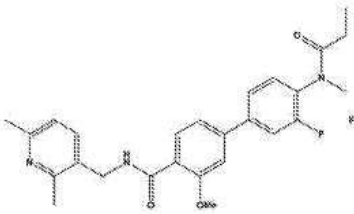


I-T 1144 I-T 1145

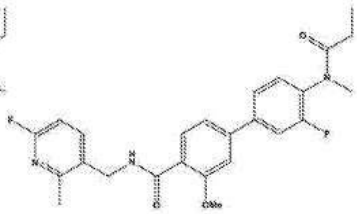


I-T 1146 I-T 1147

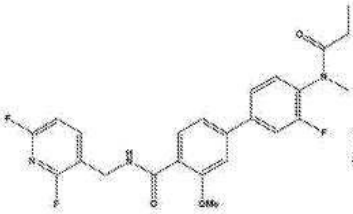
[0457]



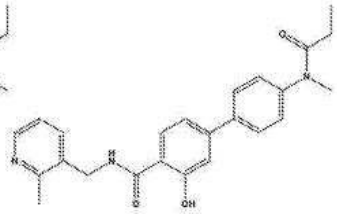
I-T 1148



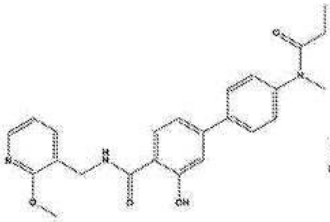
I-T 1149



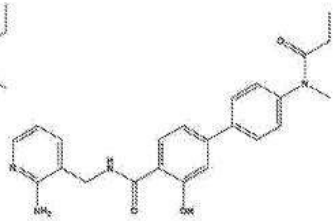
I-T 1150



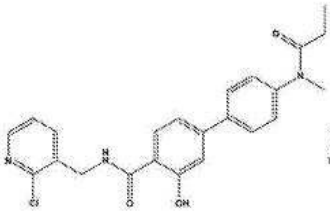
I-T 1151



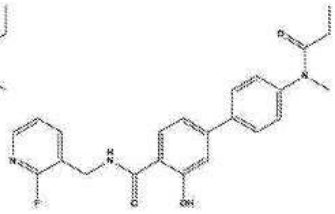
I-T 1152



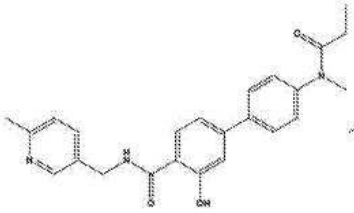
I-T 1153



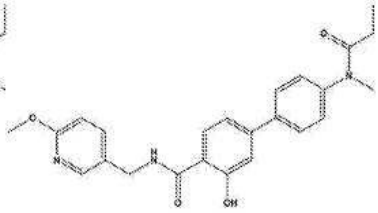
I-T 1154



I-T 1155

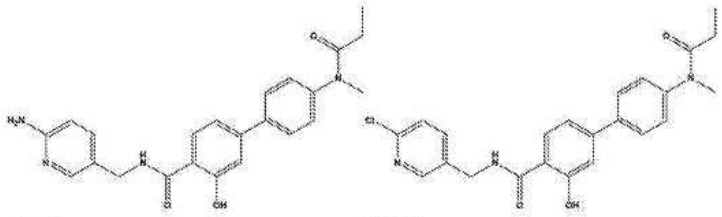


I-T 1156



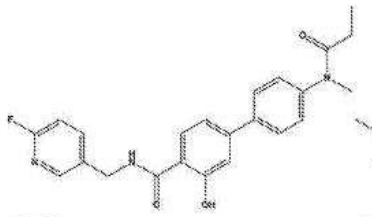
I-T 1157

[0458]

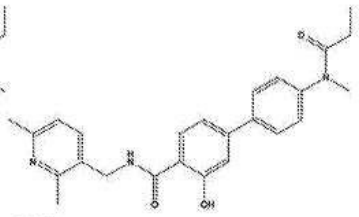


I-T 1158

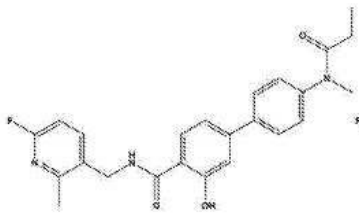
I-T 1159



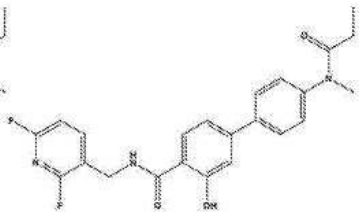
I-T 1160



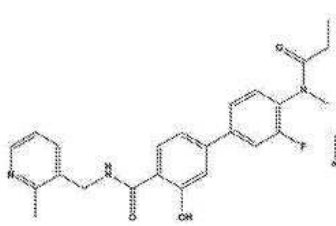
I-T 1161



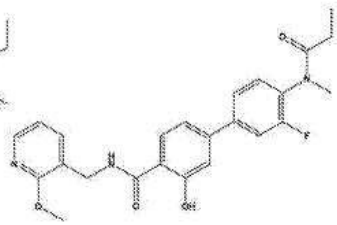
I-T 1162



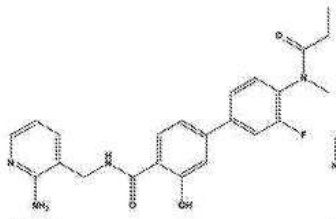
I-T 1163



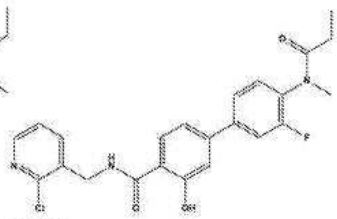
I-T 1164



I-T 1165

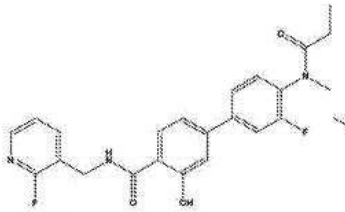


I-T 1166

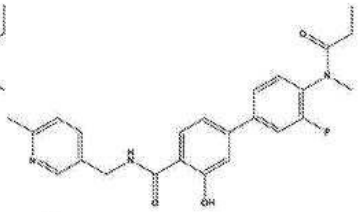


I-T 1167

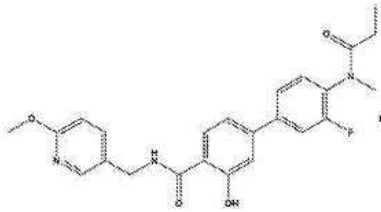
[0459]



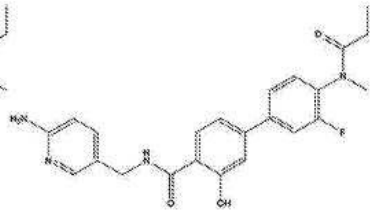
I-T 1168



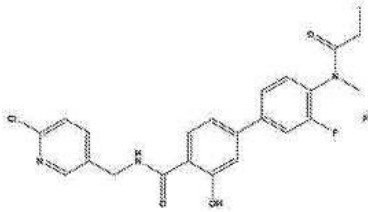
I-T 1169



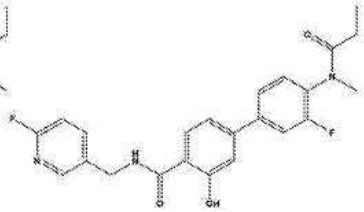
I-T 1170



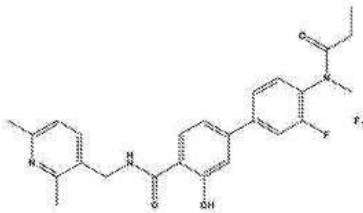
I-T 1171



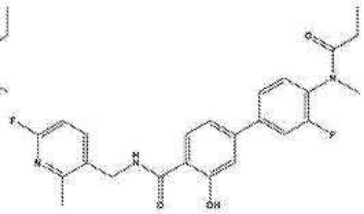
I-T 1172



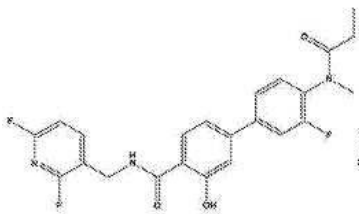
I-T 1173



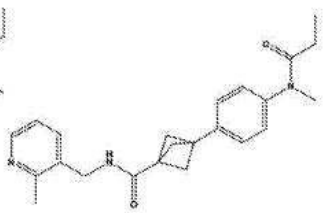
I-T 1174



I-T 1175

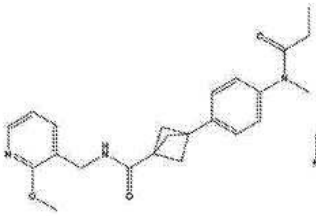


I-T 1176

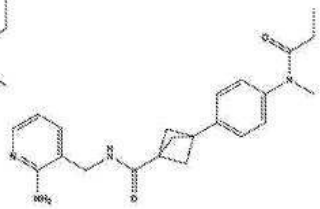


I-T 1177

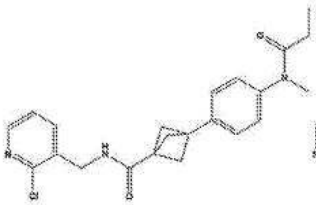
[0460]



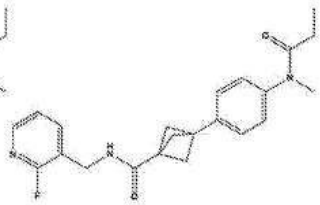
I-T 1178



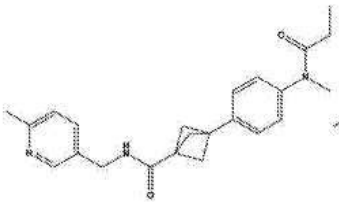
I-T 1179



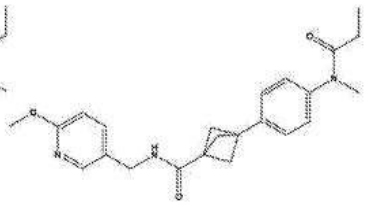
I-T 1180



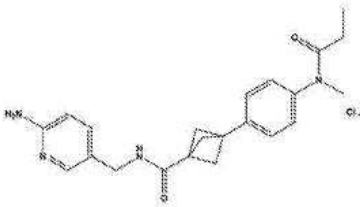
I-T 1181



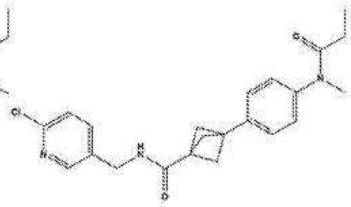
I-T 1182



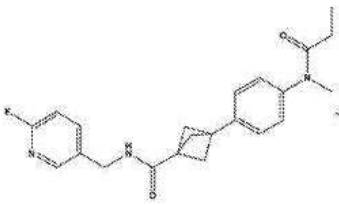
I-T 1183



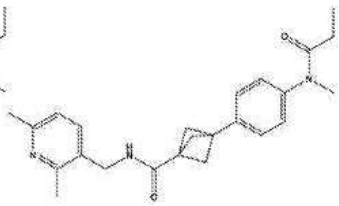
I-T 1184



I-T 1185

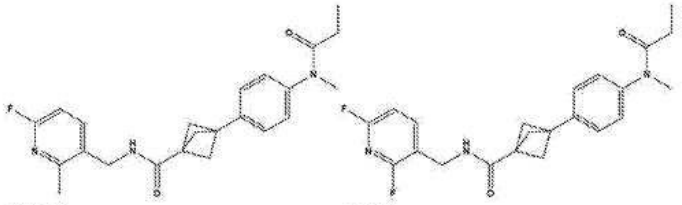


I-T 1186



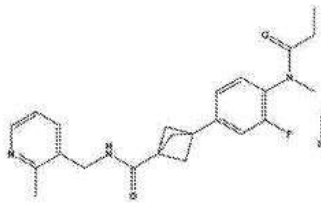
I-T 1187

[0461]

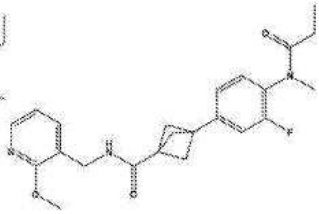


I-T 1188

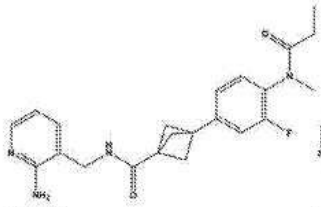
I-T 1189



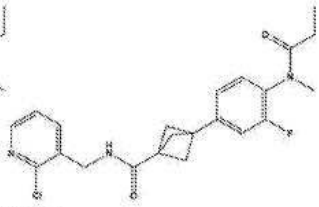
I-T 1190



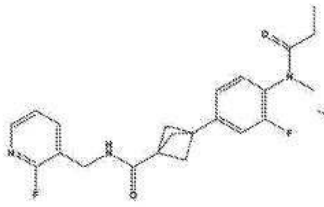
I-T 1191



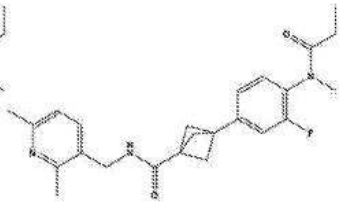
I-T 1192



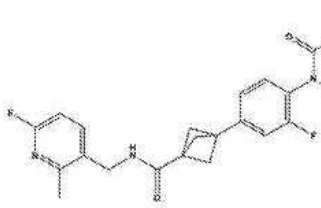
I-T 1193



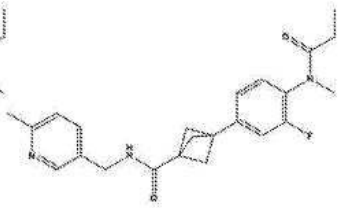
I-T 1194



I-T 1195

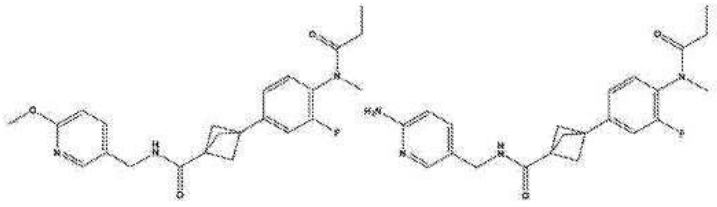


I-T 1196



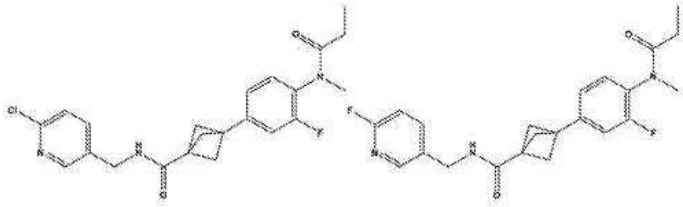
I-T 1197

[0462]



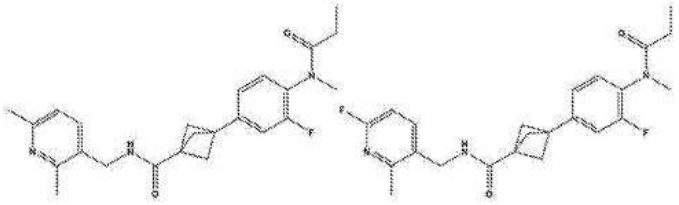
I-T 1198

I-T 1199



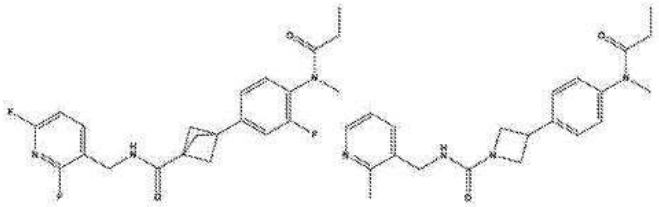
I-T 1200

I-T 1201



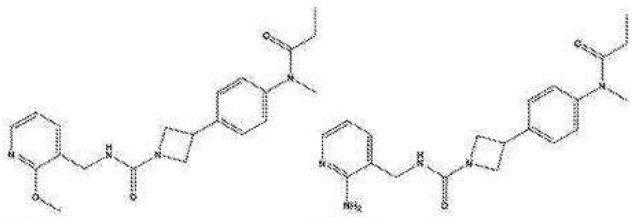
I-T 1202

I-T 1203



I-T 1204

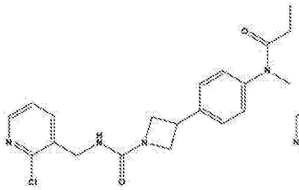
I-T 1205



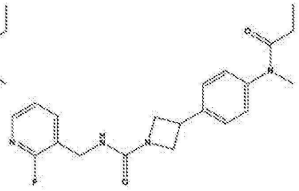
I-T 1206

I-T 1207

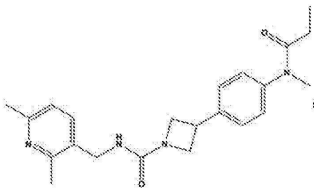
[0463]



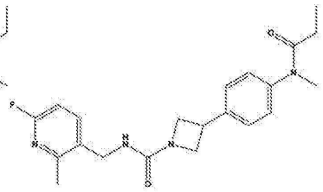
I-T 1208



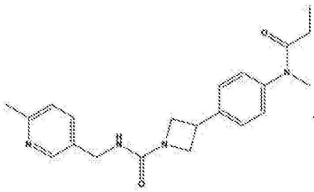
I-T 1209



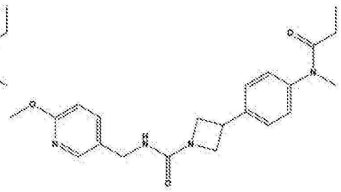
I-T 1210



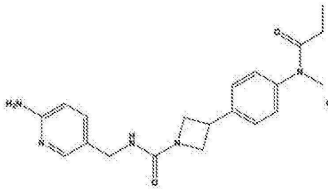
I-T 1211



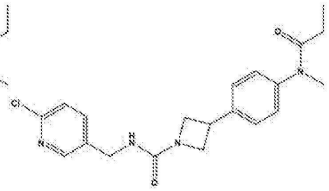
I-T 1212



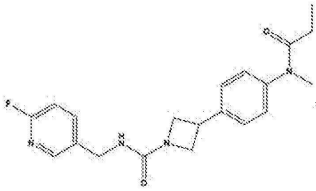
I-T 1213



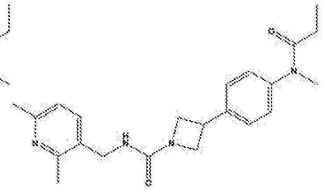
I-T 1214



I-T 1215

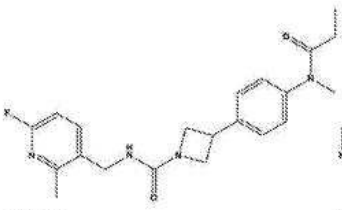


I-T 1216

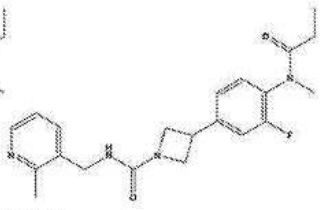


I-T 1217

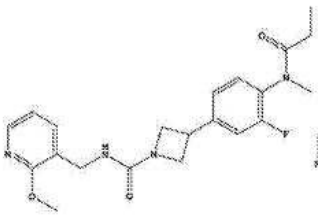
[0464]



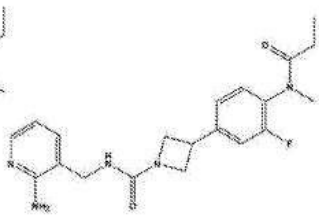
I-T 1218



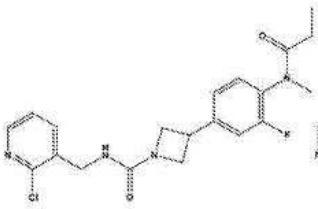
I-T 1219



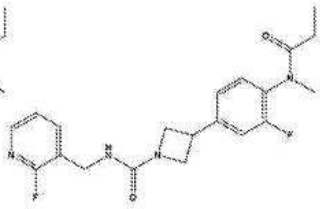
I-T 1220



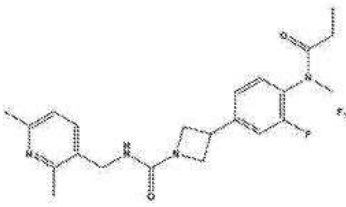
I-T 1221



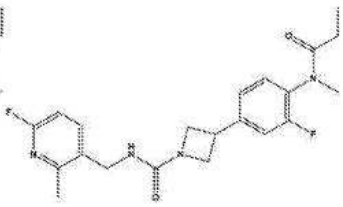
I-T 1222



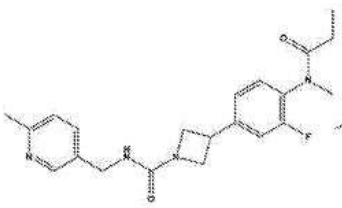
I-T 1223



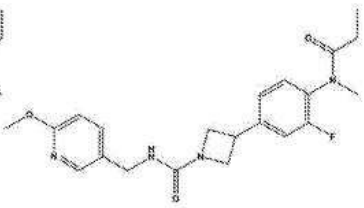
I-T 1224



I-T 1225

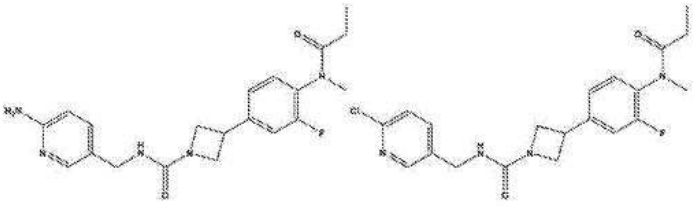


I-T 1226



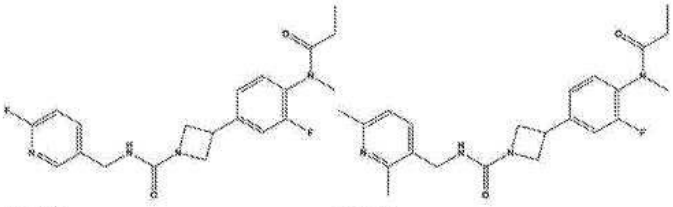
I-T 1227

[0465]



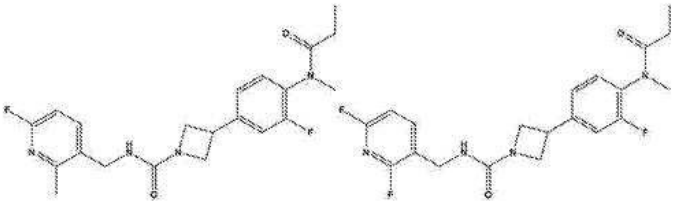
I-T 1228

I-T 1229



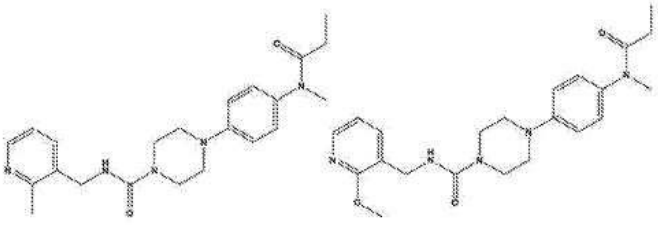
I-T 1230

I-T 1231



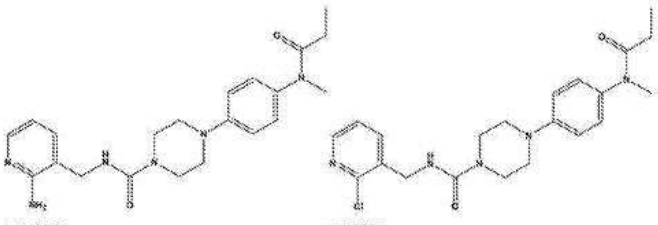
I-T 1232

I-T 1233



I-T 1234

I-T 1235

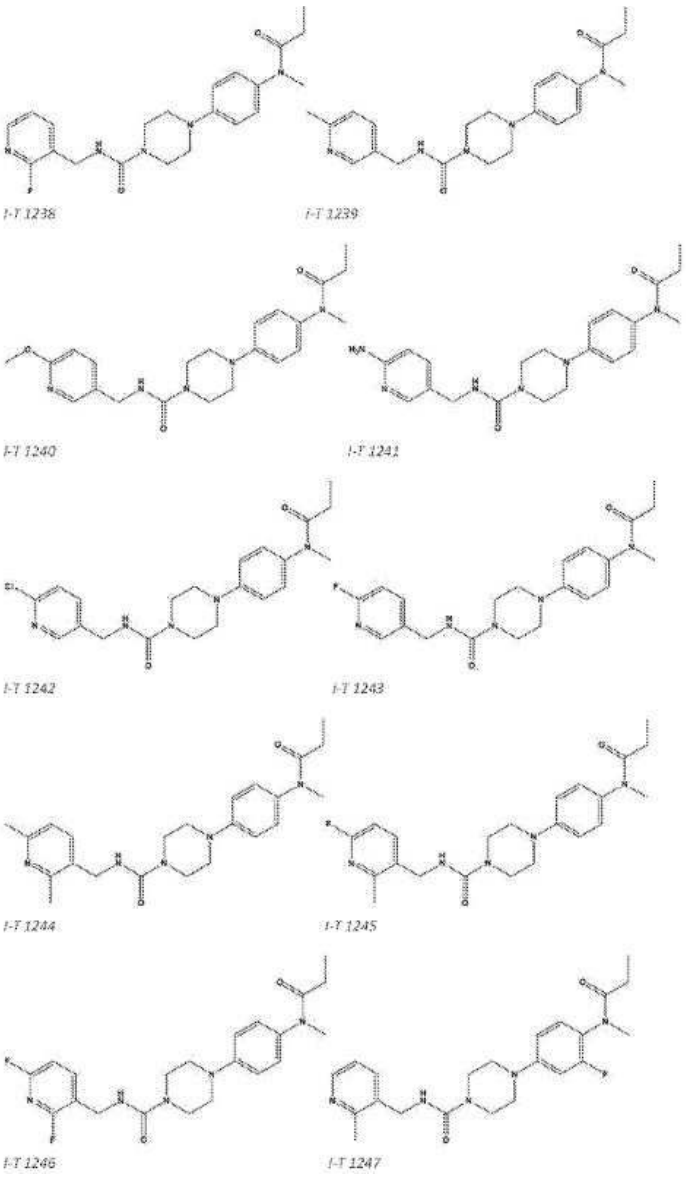


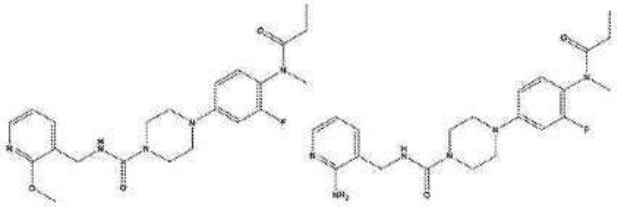
I-T 1236

I-T 1237

[0466]

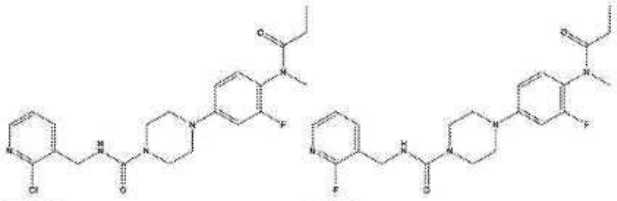
[0467]


I-T 1238
I-T 1239
I-T 1240
I-T 1241
I-T 1242
I-T 1243
I-T 1244
I-T 1245
I-T 1246
I-T 1247



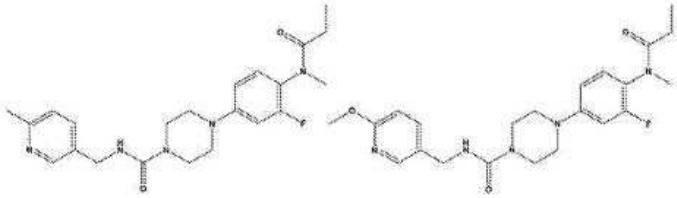
I-T 1248

I-T 1249



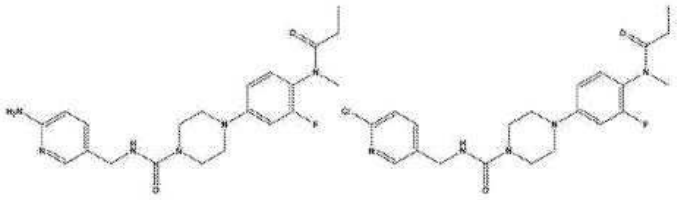
I-T 1250

I-T 1251



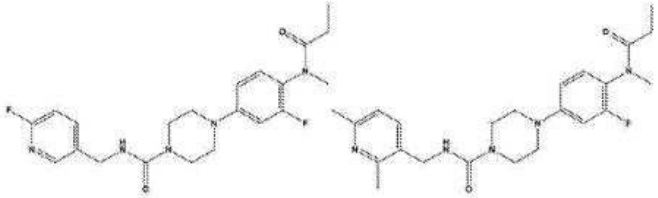
I-T 1252

I-T 1253



I-T 1254

I-T 1255

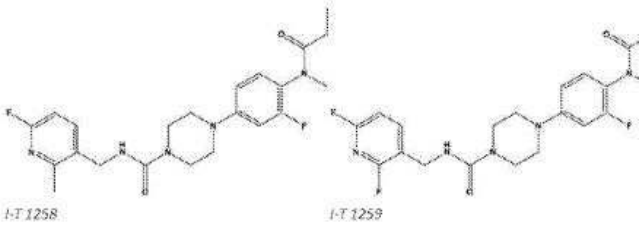


I-T 1256

I-T 1257

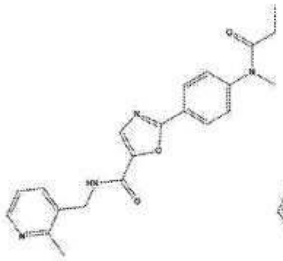
[0468]

[0469]

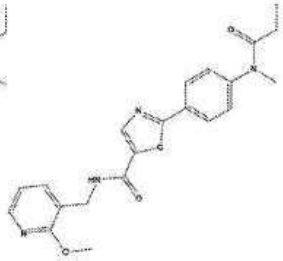


I-T 1258

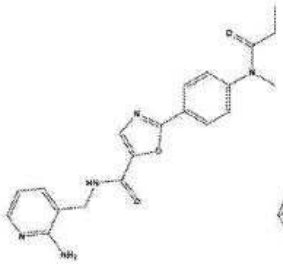
I-T 1259



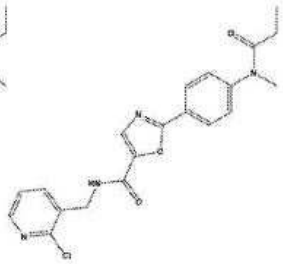
I-T 1260



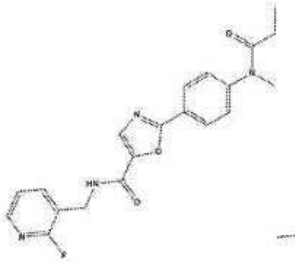
I-T 1261



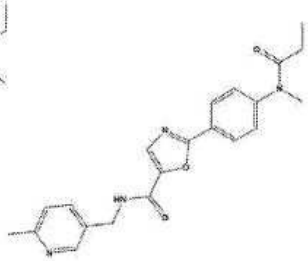
I-T 1262



I-T 1263

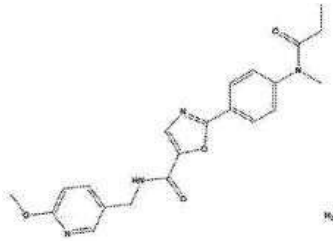


I-T 1264

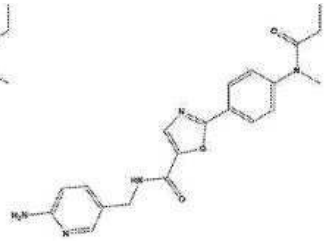


I-T 1265

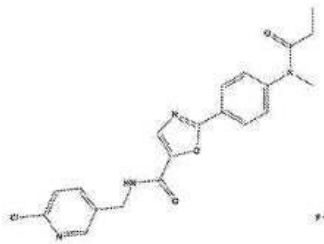
[0470]



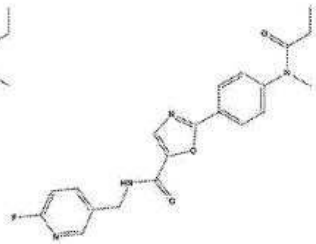
I-T 1266



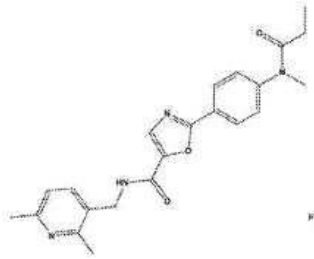
I-T 1267



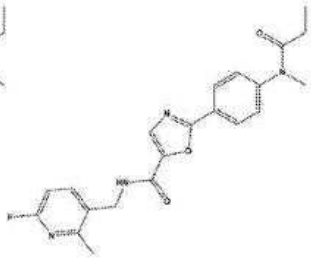
I-T 1268



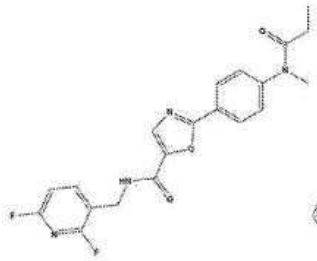
I-T 1269



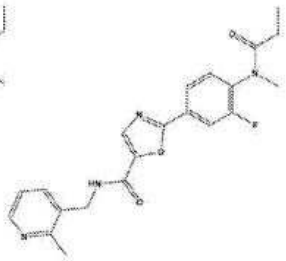
I-T 1270



I-T 1271

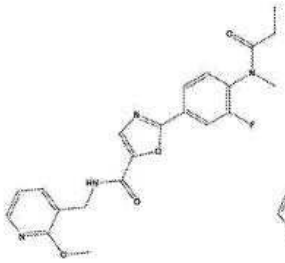


I-T 1272

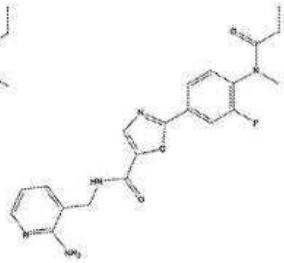


I-T 1273

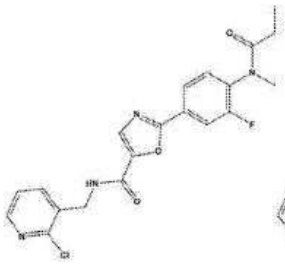
[0471]



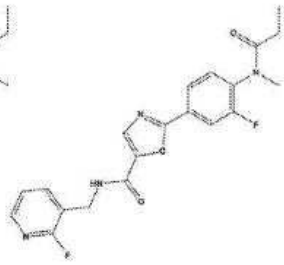
I-T 1274



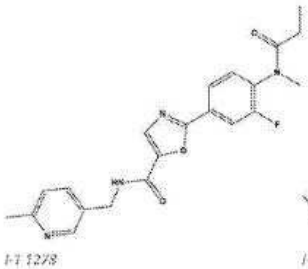
I-T 1275



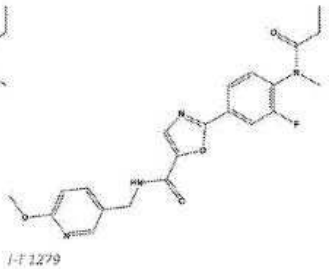
I-T 1276



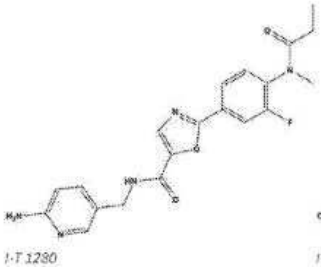
I-T 1277



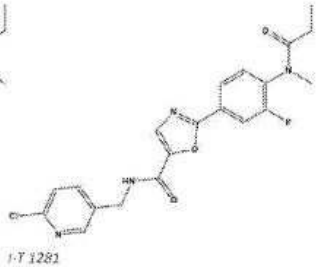
I-T 1278



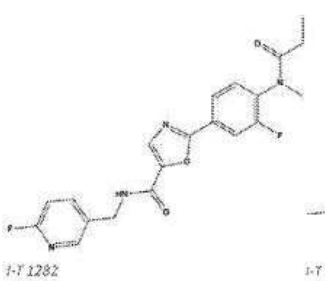
I-T 1279



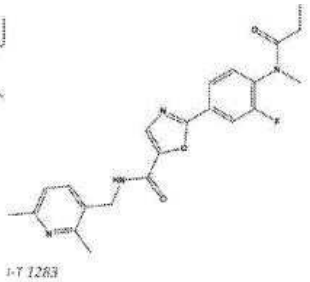
I-T 1280



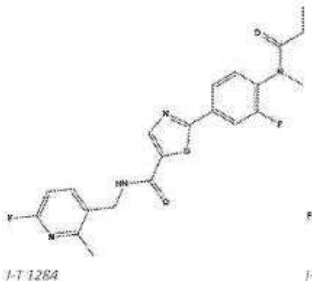
I-T 1281



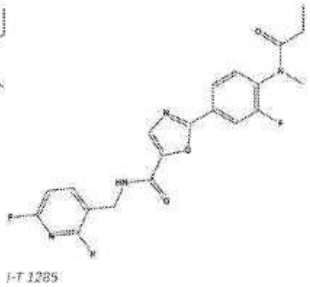
I-T 1282



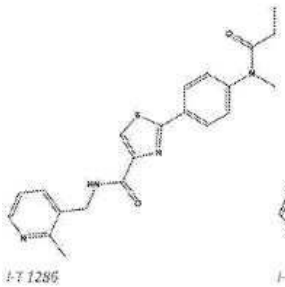
I-T 1283



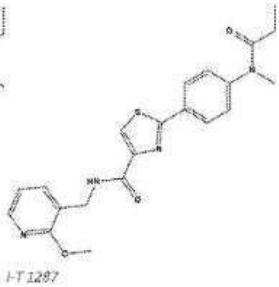
I-T 1284



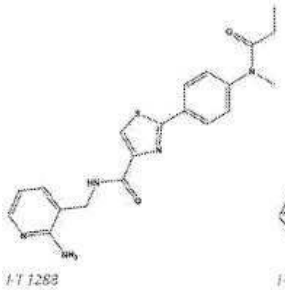
I-T 1285



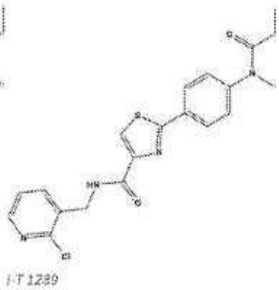
I-T 1286



I-T 1287



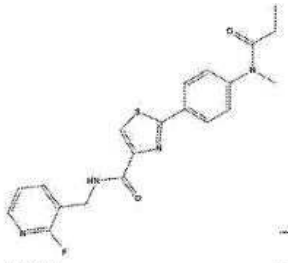
I-T 1288



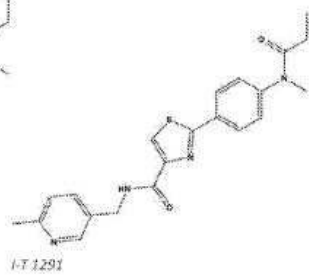
I-T 1289

[0472]

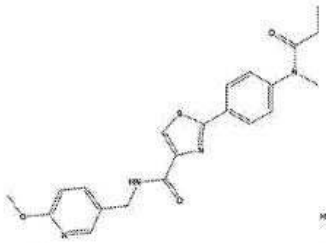
[0473]



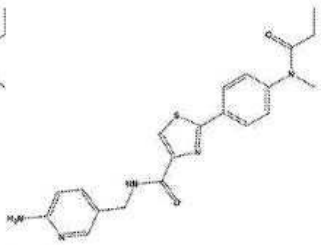
I-T 1290



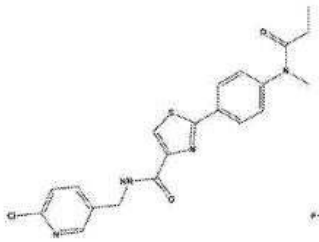
I-T 1291



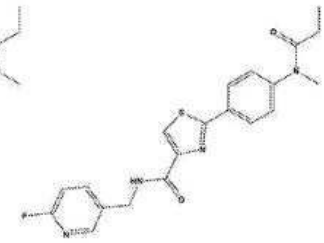
I-T 1292



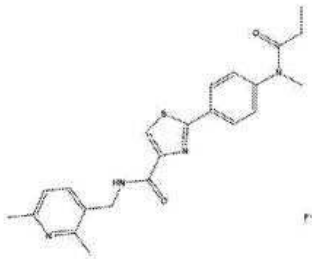
I-T 1293



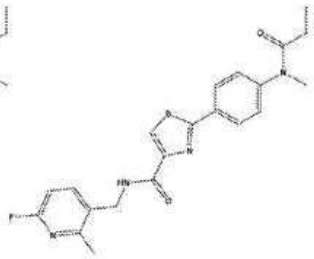
I-T 1294



I-T 1295

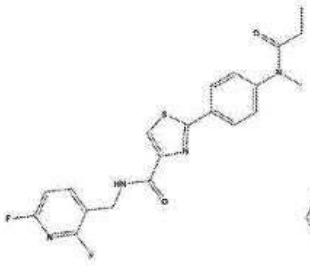


I-T 1296

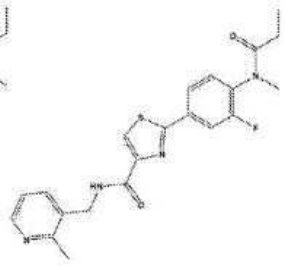


I-T 1297

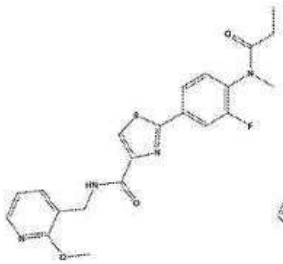
[0474]



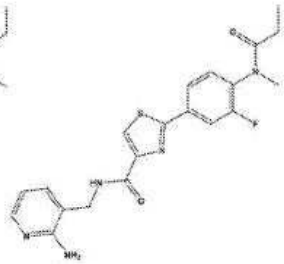
I-T 1298



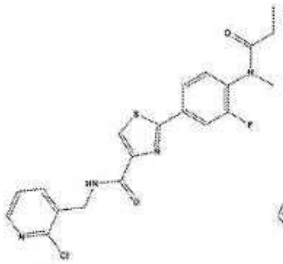
I-T 1299



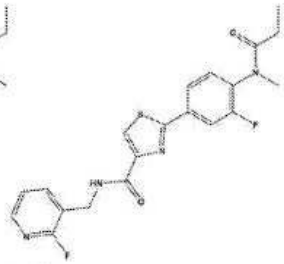
I-T 1300



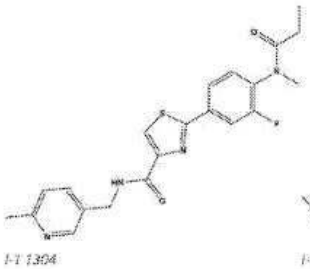
I-T 1301



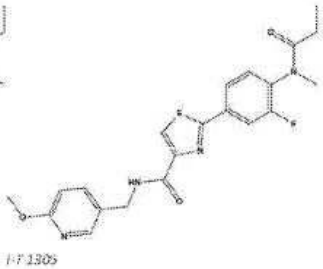
I-T 1302



I-T 1303

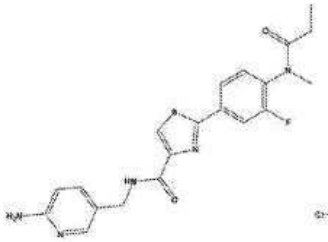


I-T 1304

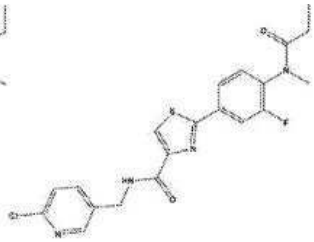


I-T 1305

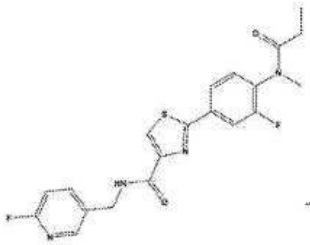
[0475]



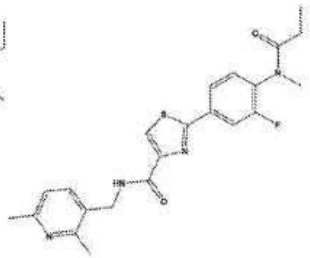
I-T 1306



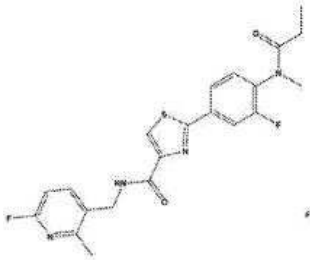
I-T 1307



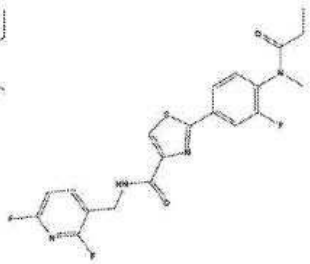
I-T 1308



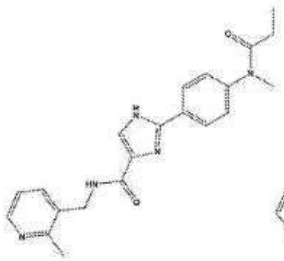
I-T 1309



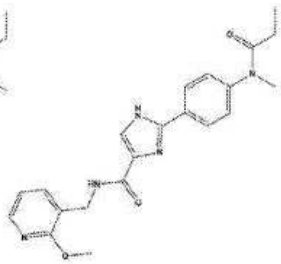
I-T 1310



I-T 1311

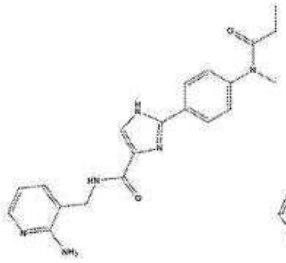


I-T 1312

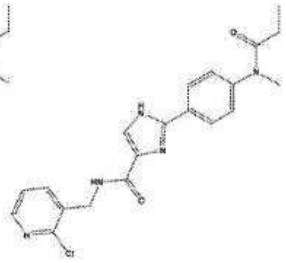


I-T 1313

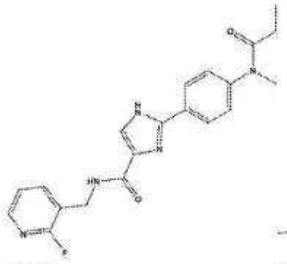
[0476]



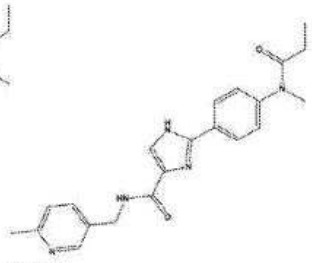
I-T 1314



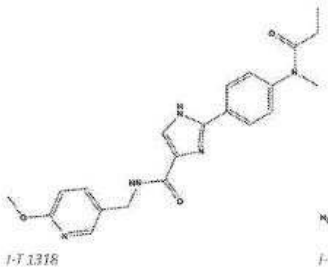
I-T 1315



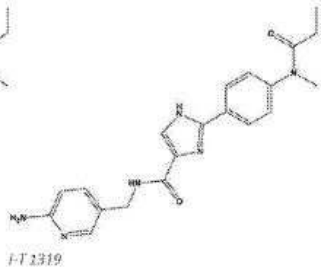
I-T 1316



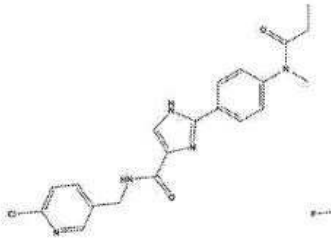
I-T 1317



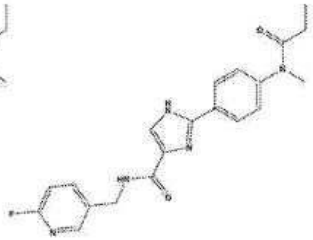
I-T 1318



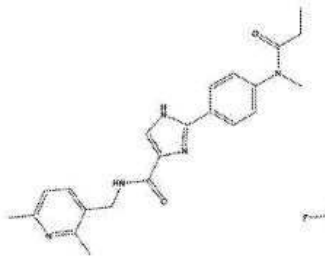
I-T 1319



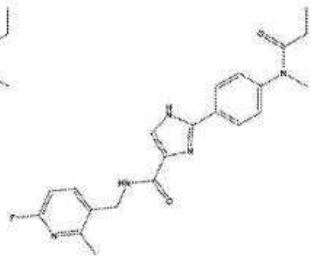
I-T 1320



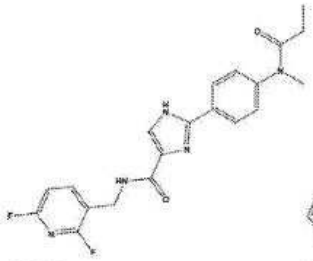
I-T 1321



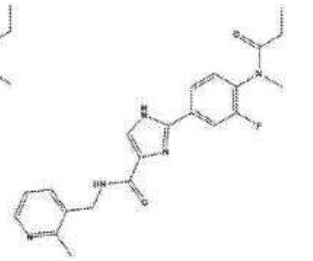
I-T 1322



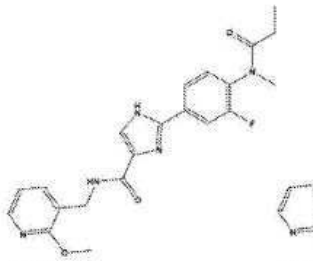
I-T 1323



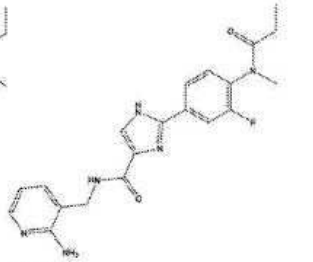
I-T 1324



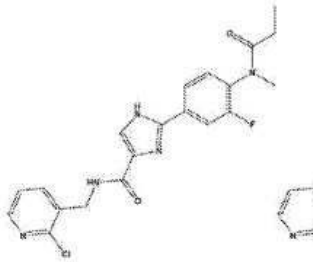
I-T 1325



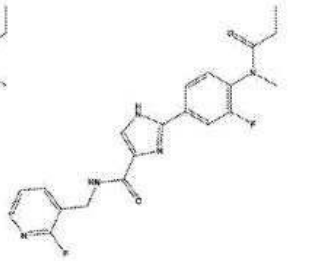
I-T 1326



I-T 1327



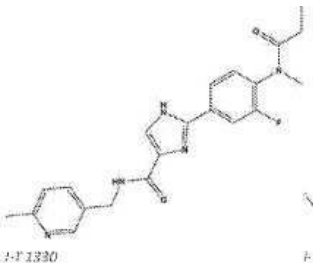
I-T 1328



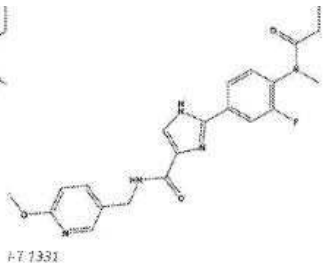
I-T 1329

[0477]

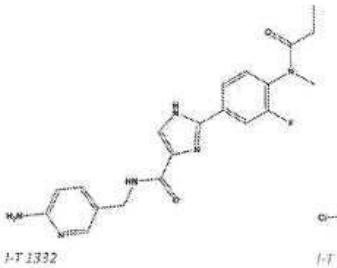
[0478]



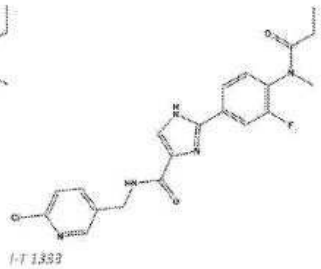
I-T 1330



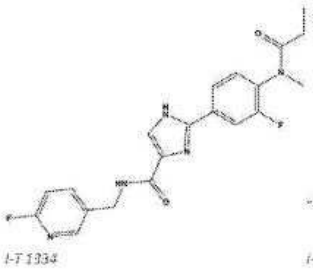
I-T 1331



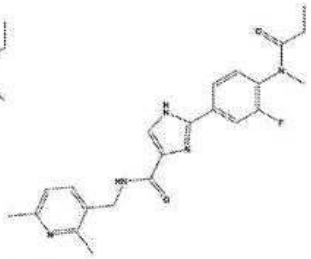
I-T 1332



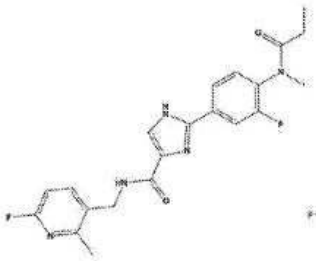
I-T 1333



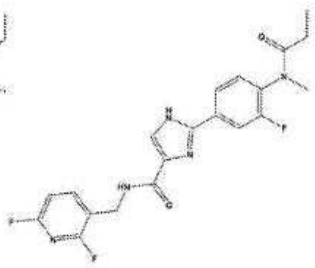
I-T 1334



I-T 1335

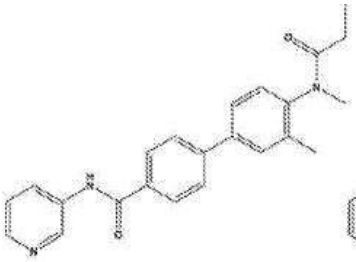


I-T 1336

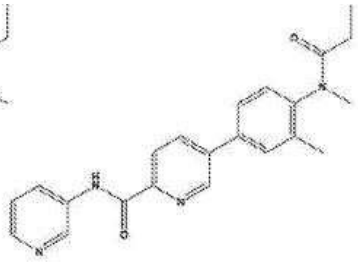


I-T 1337

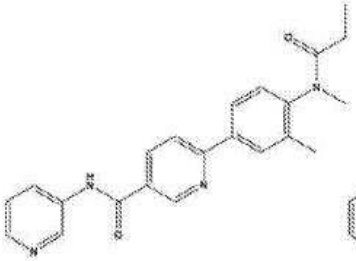
[0479]



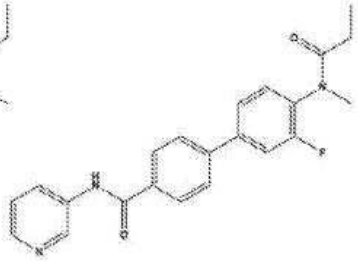
I-T 1338



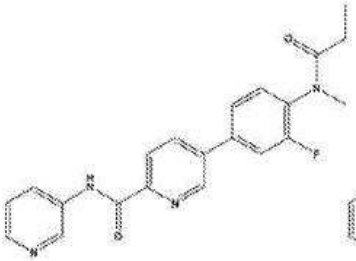
I-T 1339



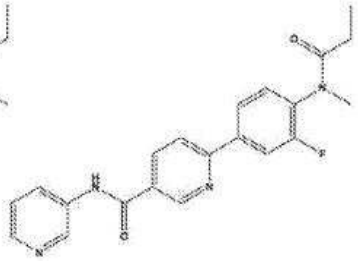
I-T 1340



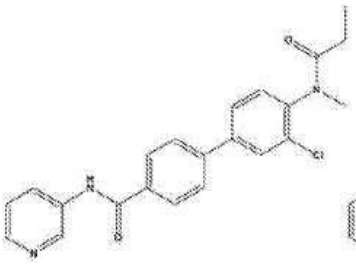
I-T 1341



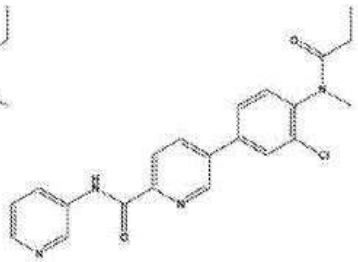
I-T 1342



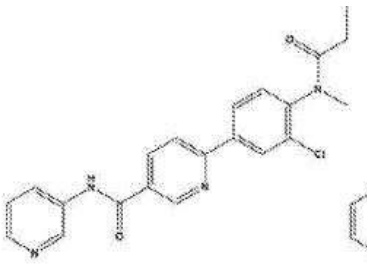
I-T 1343



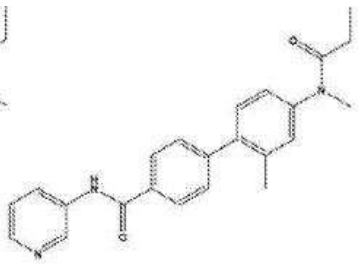
I-T 1344



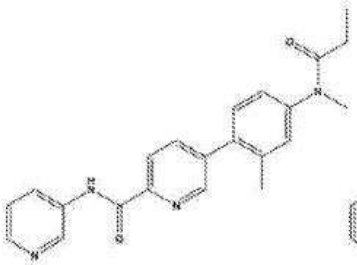
I-T 1345



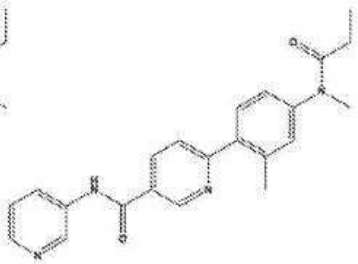
I-T 1346



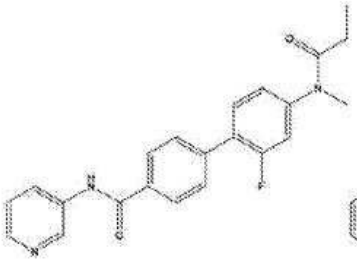
I-T 1347



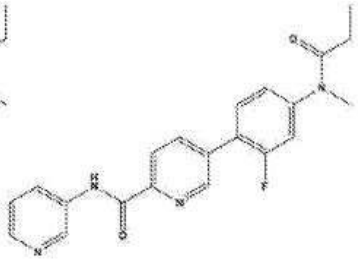
I-T 1348



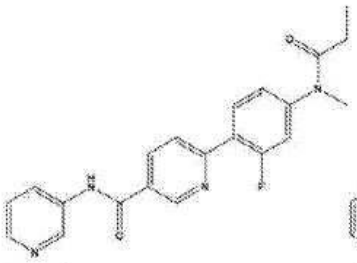
I-T 1349



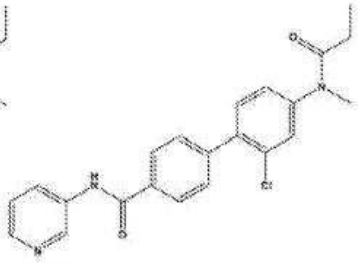
I-T 1350



I-T 1351



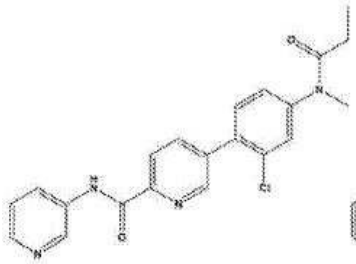
I-T 1352



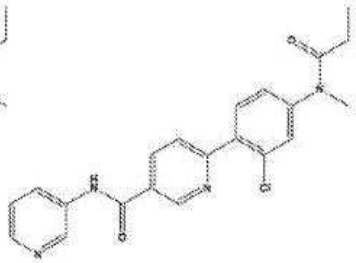
I-T 1353

[0480]

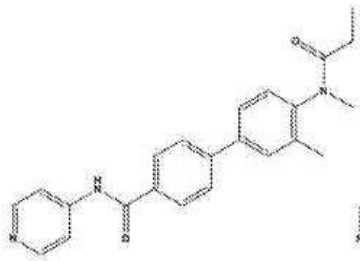
[0481]



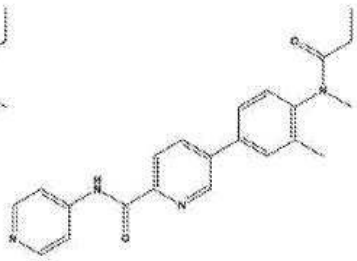
I-T 1354



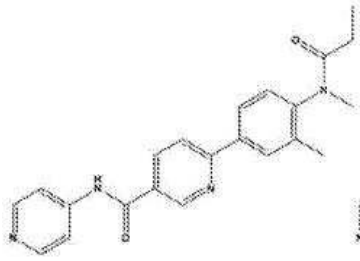
I-T 1355



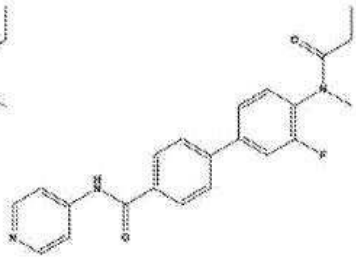
I-T 1356



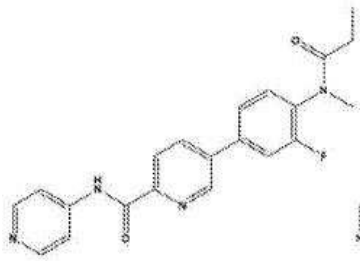
I-T 1357



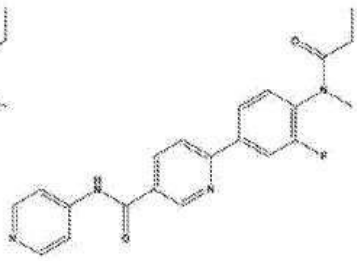
I-T 1358



I-T 1359

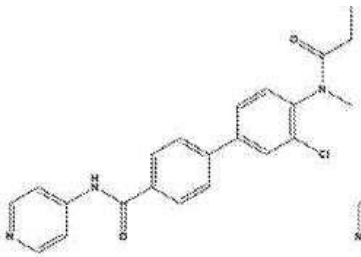


I-T 1360

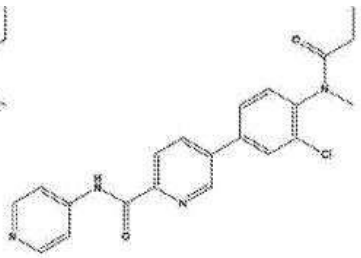


I-T 1361

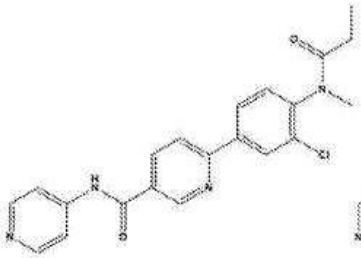
[0482]



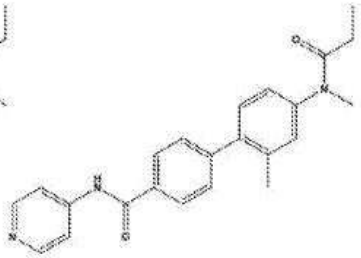
I-T 1362



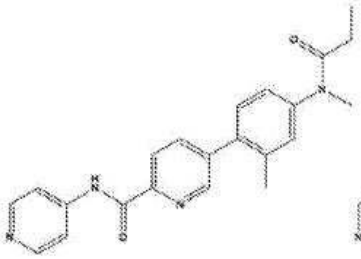
I-T 1363



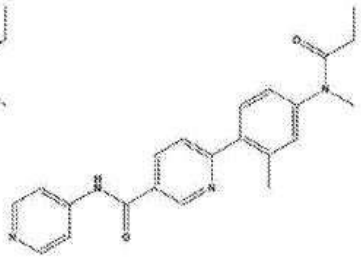
I-T 1364



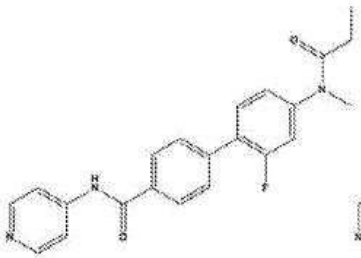
I-T 1365



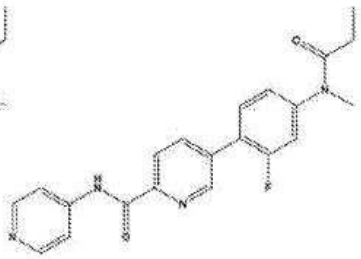
I-T 1366



I-T 1367

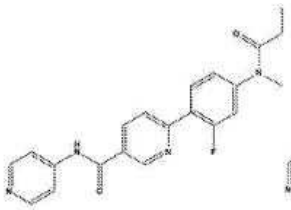


I-T 1368

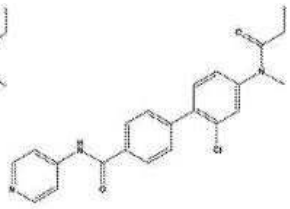


I-T 1369

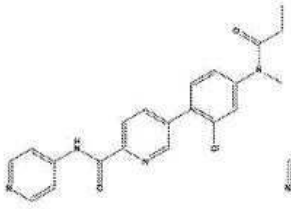
[0483]



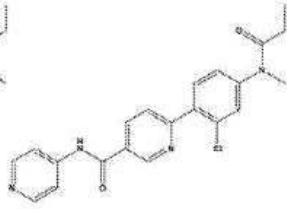
I-T 1370



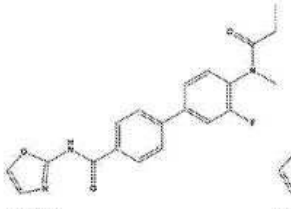
I-T 1371



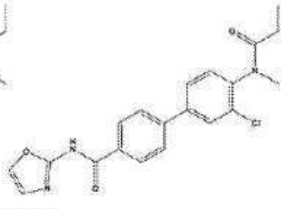
I-T 1372



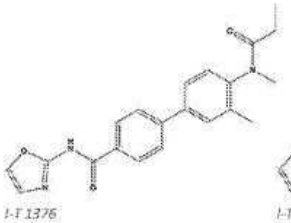
I-T 1373



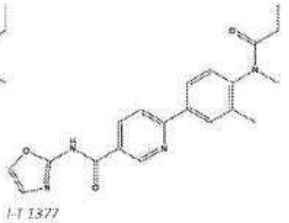
I-T 1374



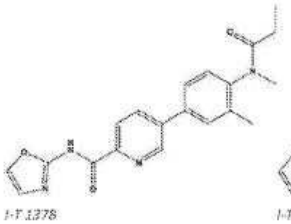
I-T 1375



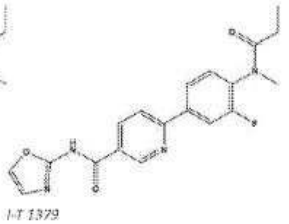
I-T 1376



I-T 1377

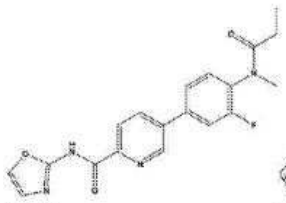


I-T 1378

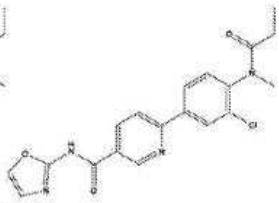


I-T 1379

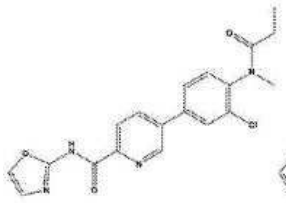
[0484]



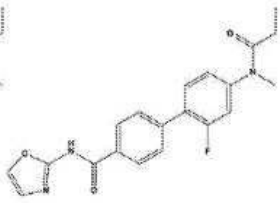
I-T 1380



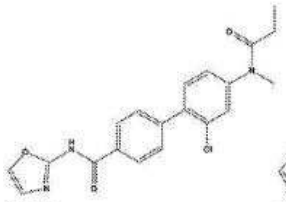
I-T 1381



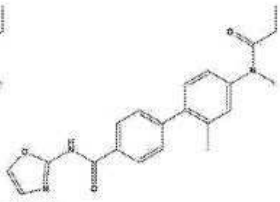
I-T 1382



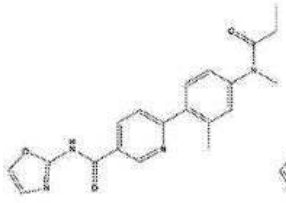
I-T 1383



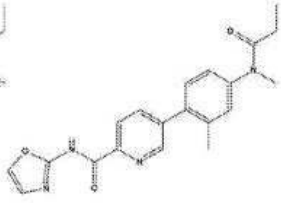
I-T 1384



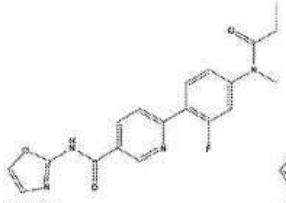
I-T 1385



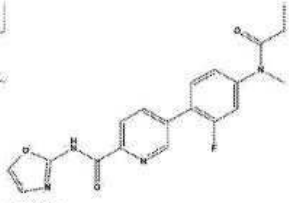
I-T 1386



I-T 1387

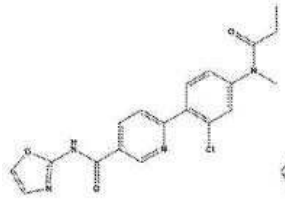


I-T 1388

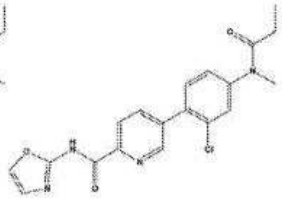


I-T 1389

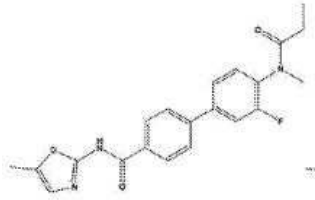
[0485]



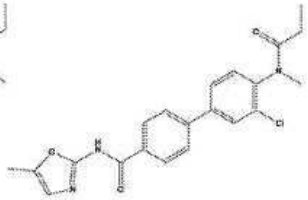
I-T 1390



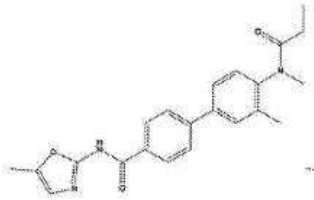
I-T 1391



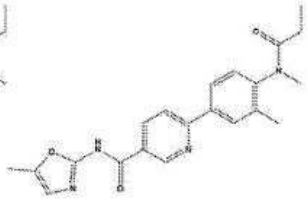
I-T 1392



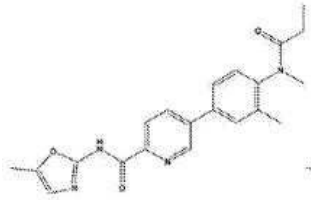
I-T 1393



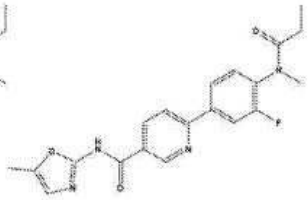
I-T 1394



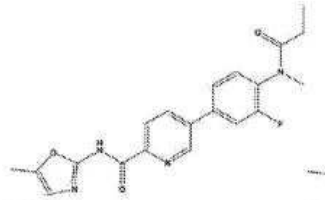
I-T 1395



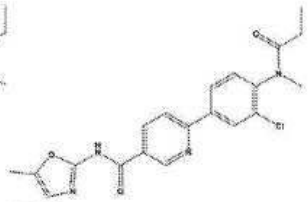
I-T 1396



I-T 1397

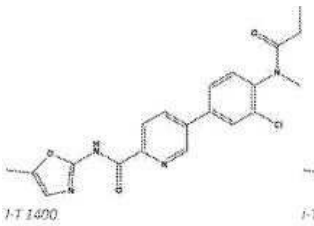


I-T 1398

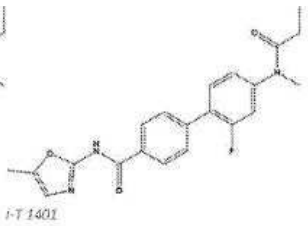


I-T 1399

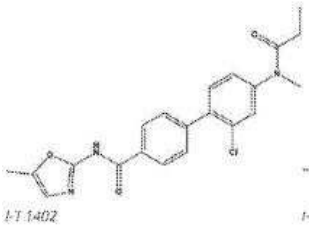
[0486]



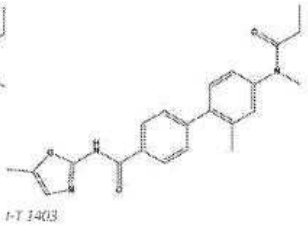
I-T 1400



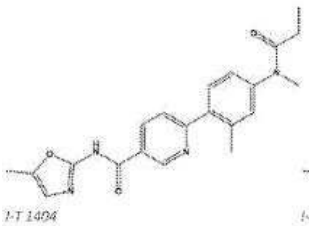
I-T 1401



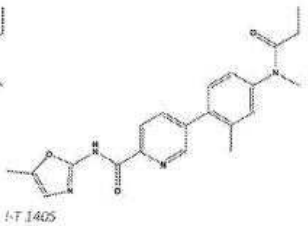
I-T 1402



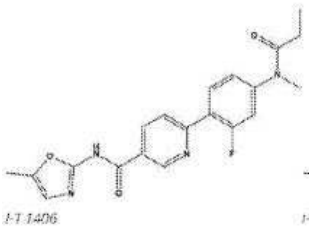
I-T 1403



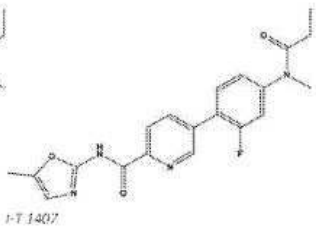
I-T 1404



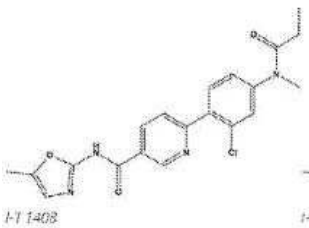
I-T 1405



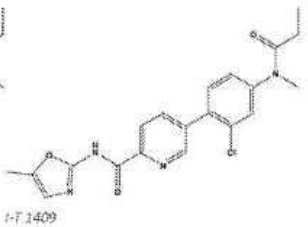
I-T 1406



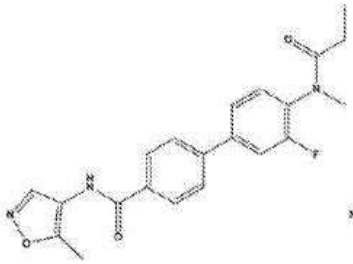
I-T 1407



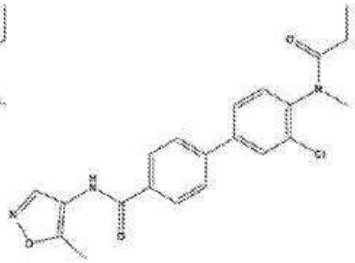
I-T 1408



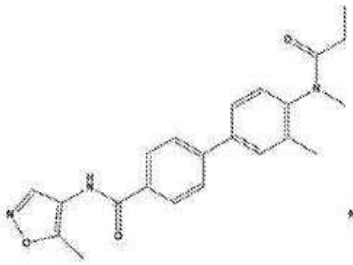
I-T 1409



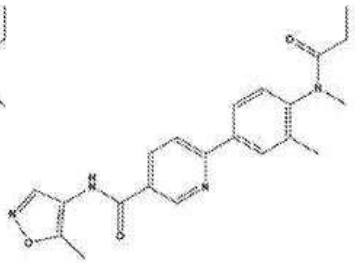
I-T 1410



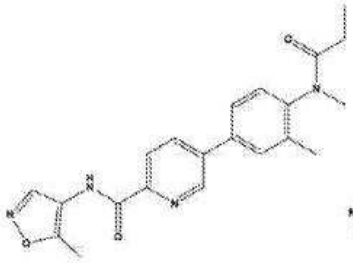
I-T 1411



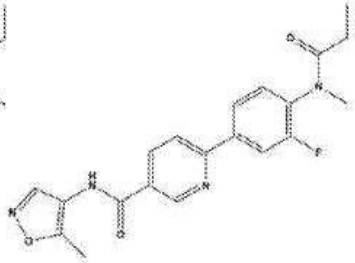
I-T 1412



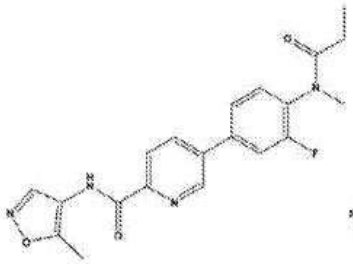
I-T 1413



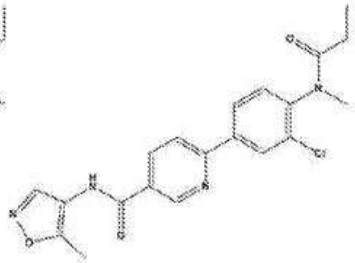
I-T 1414



I-T 1415



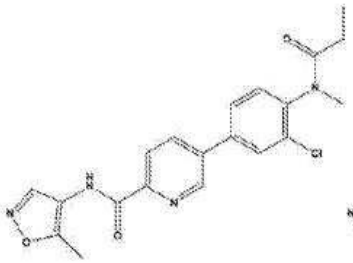
I-T 1416



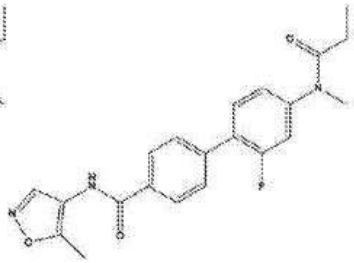
I-T 1417

[0487]

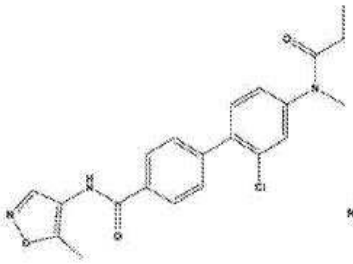
[0488]



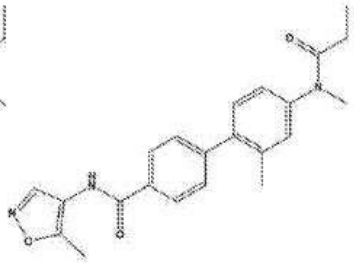
I-T 1418



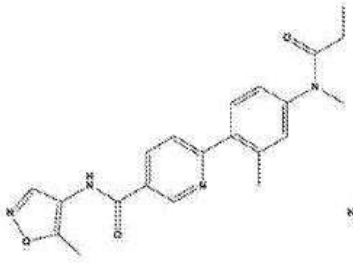
I-T 1419



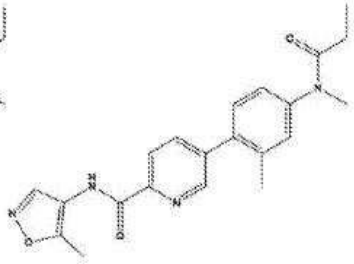
I-T 1420



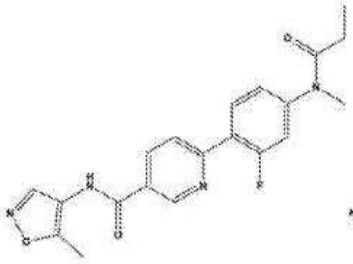
I-T 1421



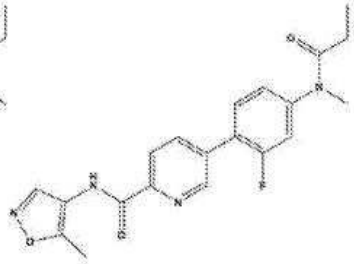
I-T 1422



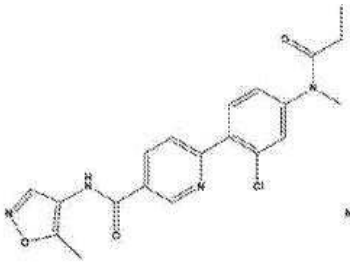
I-T 1423



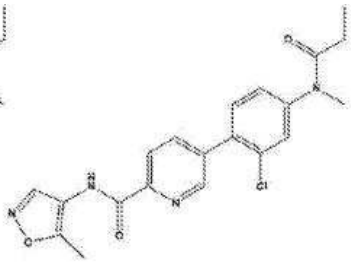
I-T 1424



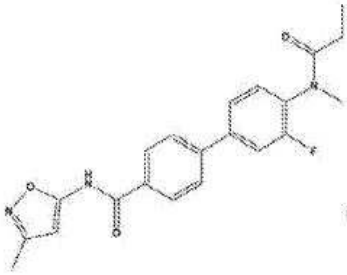
I-T 1425



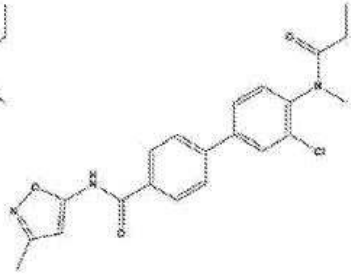
I-T 1426



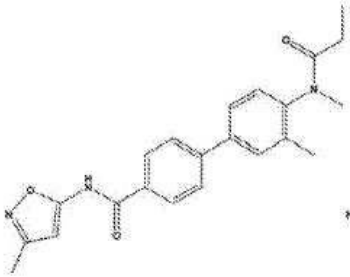
I-T 1427



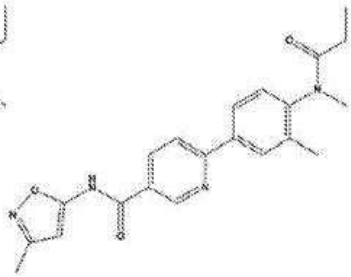
I-T 1428



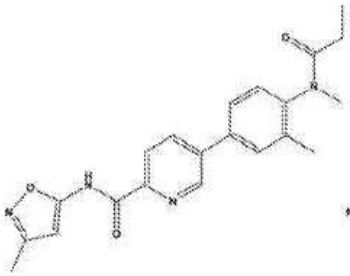
I-T 1429



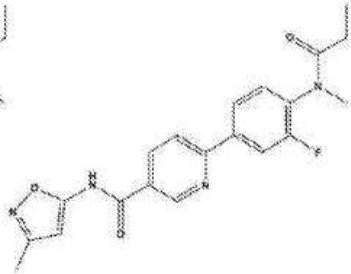
I-T 1430



I-T 1431

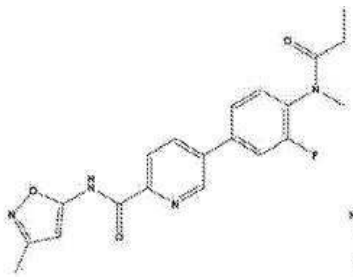


I-T 1432

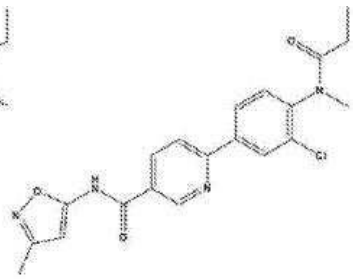


I-T 1433

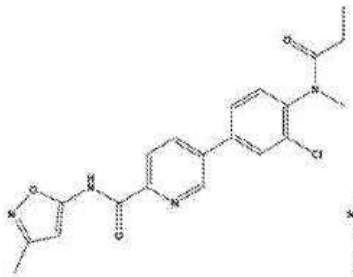
[0489]



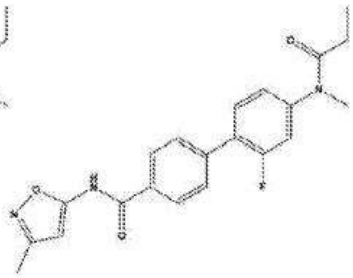
I-T 1434



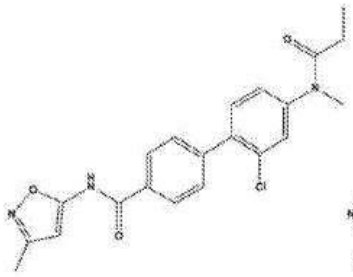
I-T 1435



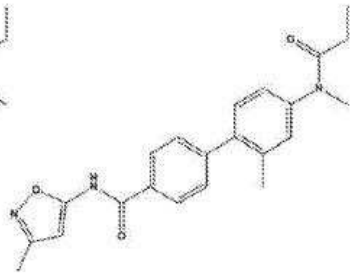
I-T 1436



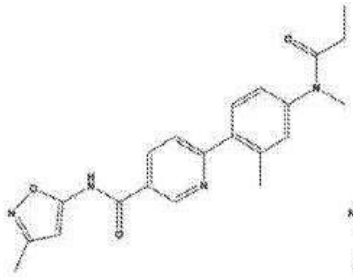
I-T 1437



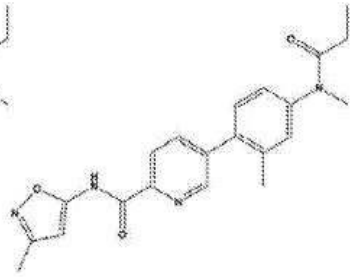
I-T 1438



I-T 1439

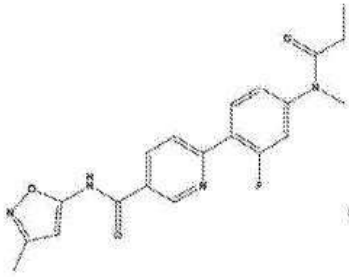


I-T 1440

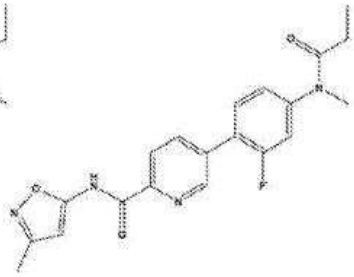


I-T 1441

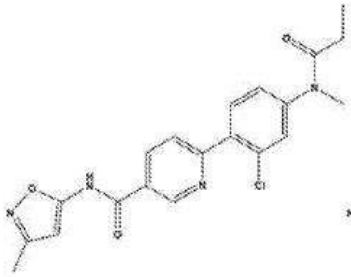
[0490]



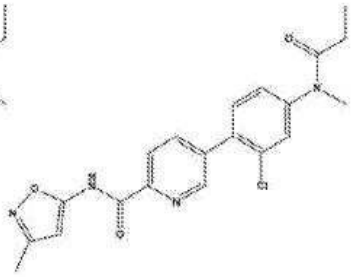
I-T 1442



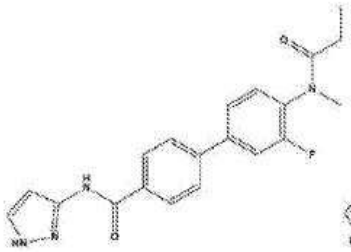
I-T 1443



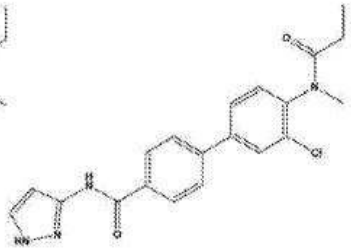
I-T 1444



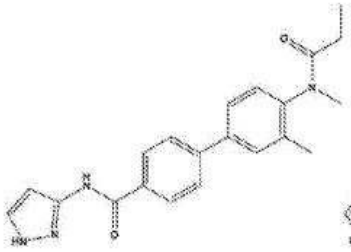
I-T 1445



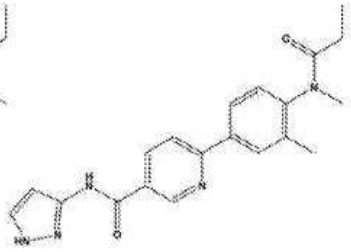
I-T 1446



I-T 1447



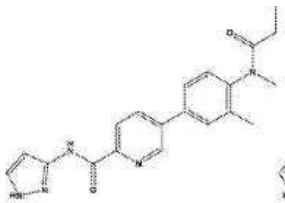
I-T 1448



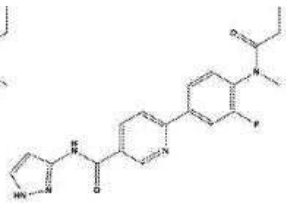
I-T 1449

[0491]

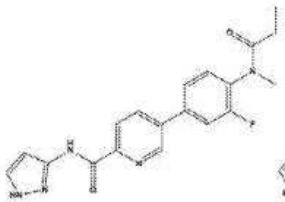
[0492]



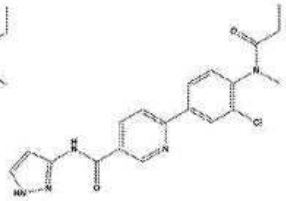
I-T 1450



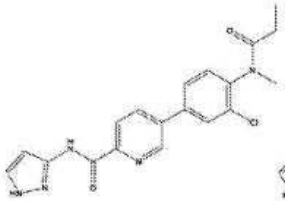
I-T 1451



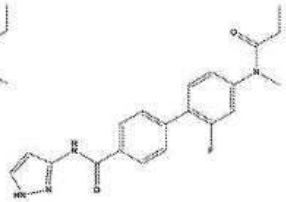
I-T 1452



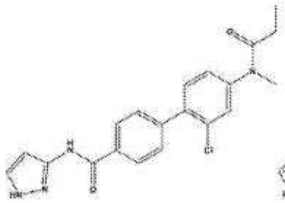
I-T 1453



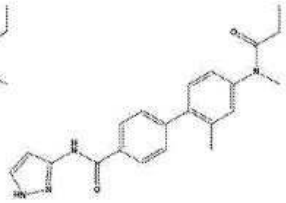
I-T 1454



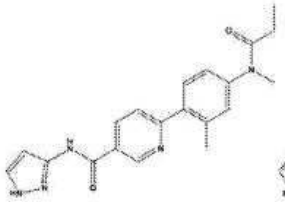
I-T 1455



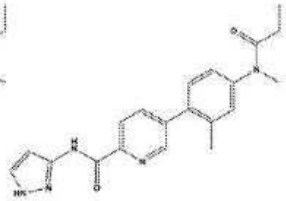
I-T 1456



I-T 1457

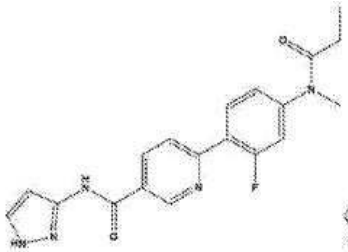


I-T 1458

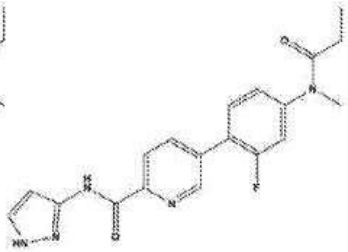


I-T 1459

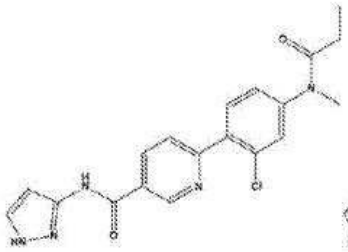
[0493]



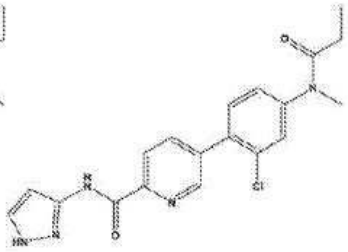
I-T 1460



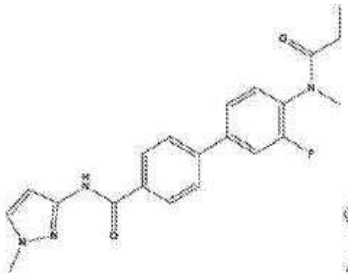
I-T 1461



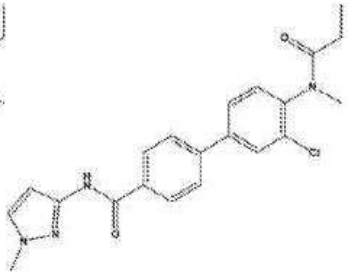
I-T 1462



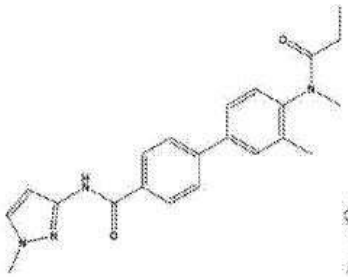
I-T 1463



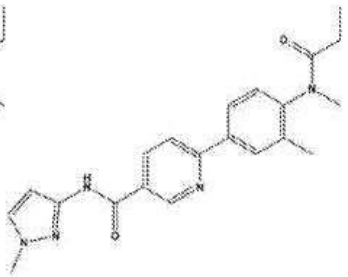
I-T 1464



I-T 1465

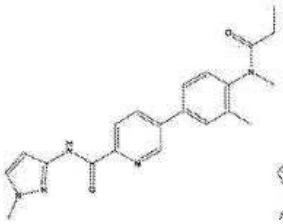


I-T 1466

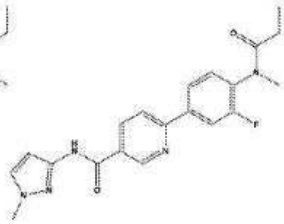


I-T 1467

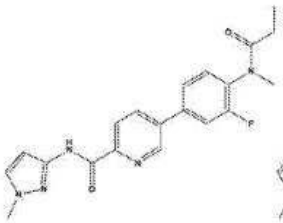
[0494]



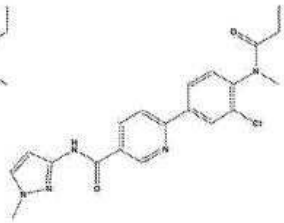
I-T 1468



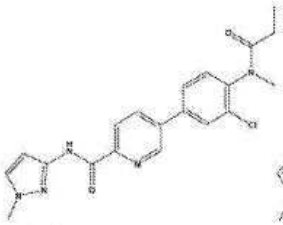
I-T 1469



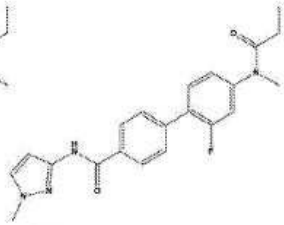
I-T 1470



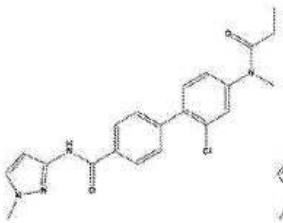
I-T 1471



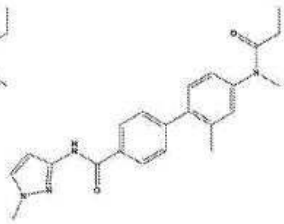
I-T 1472



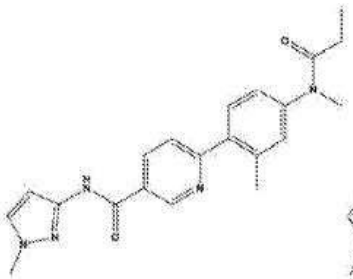
I-T 1473



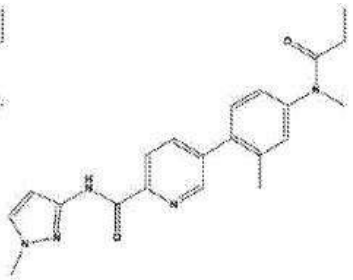
I-T 1474



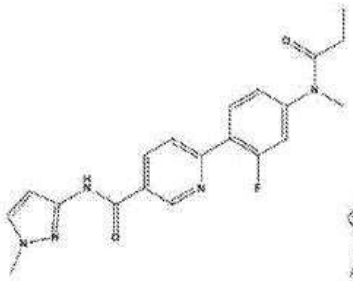
I-T 1475



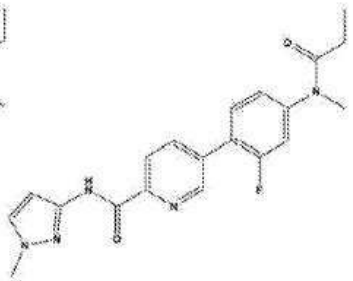
I-T 1476



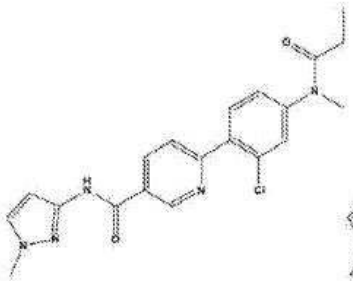
I-T 1477



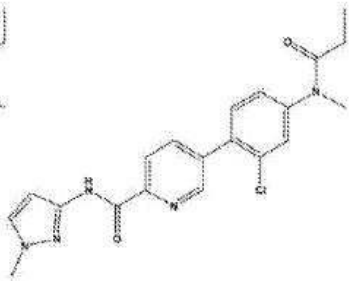
I-T 1478



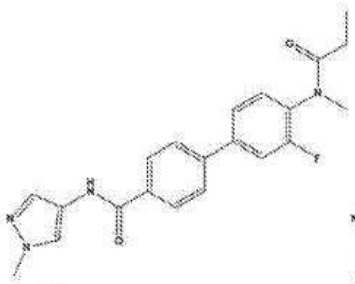
I-T 1479



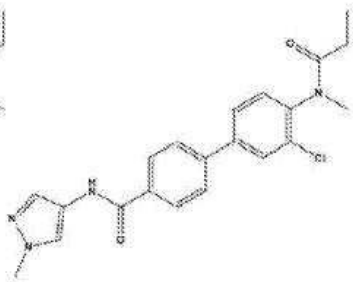
I-T 1480



I-T 1481



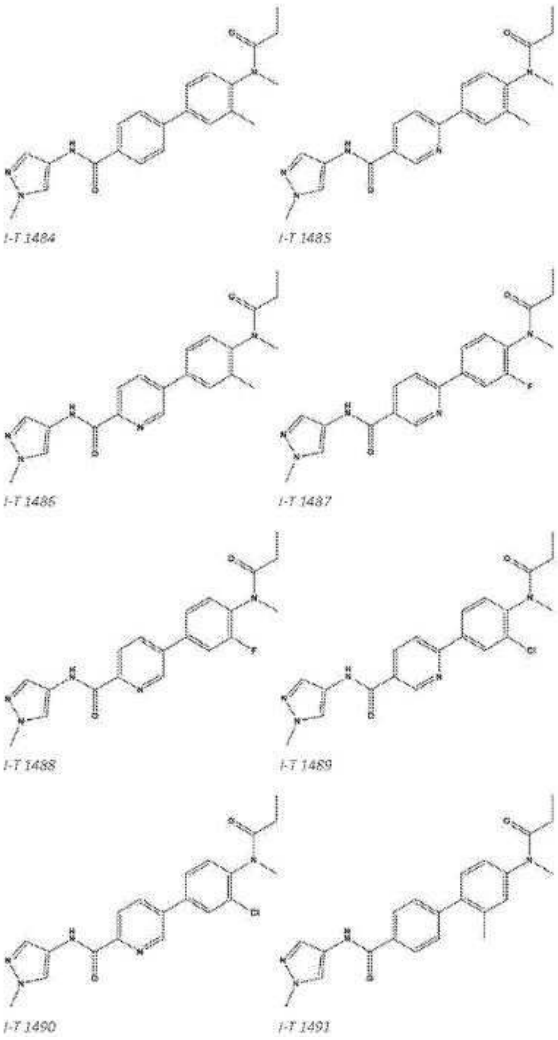
I-T 1482

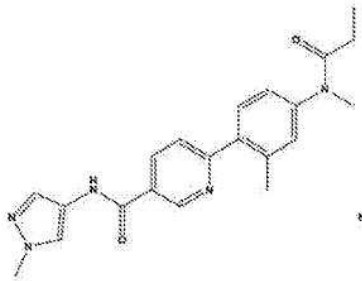


I-T 1483

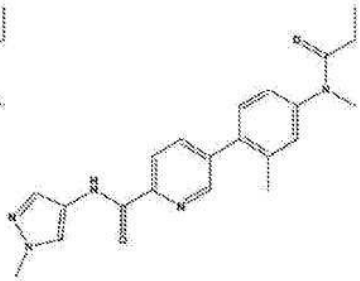
[0495]

[0496]

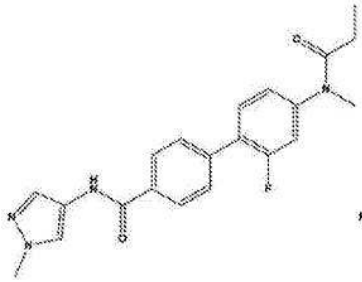




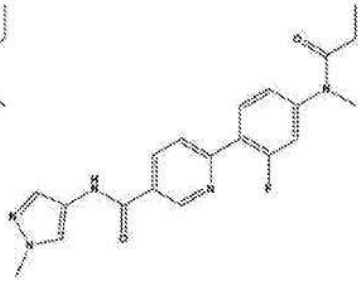
I-T 1492



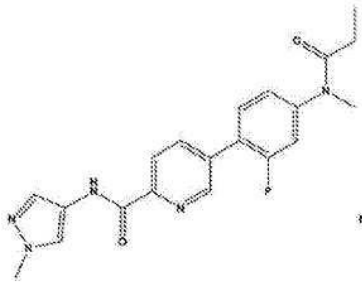
I-T 1493



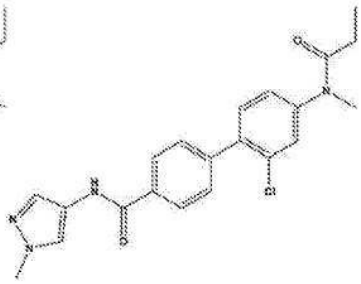
I-T 1494



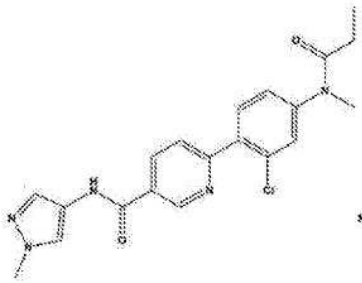
I-T 1495



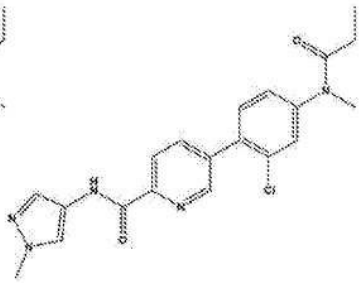
I-T 1496



I-T 1497

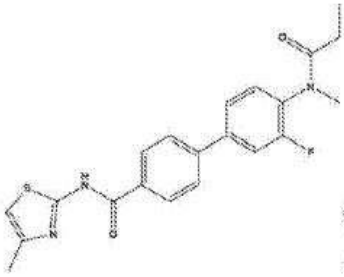


I-T 1498

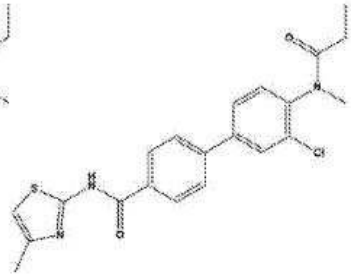


I-T 1499

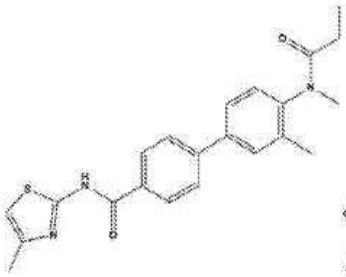
[0497]



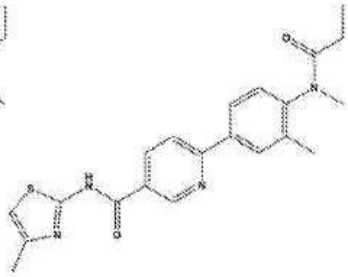
I-T 1500



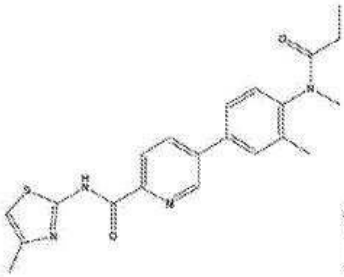
I-T 1501



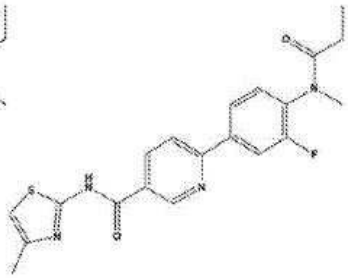
I-T 1502



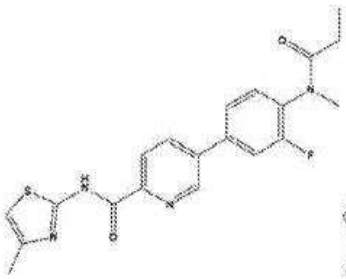
I-T 1503



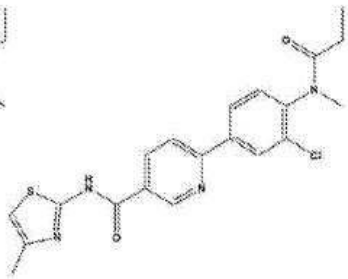
I-T 1504



I-T 1505

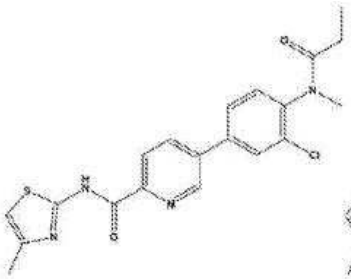


I-T 1506

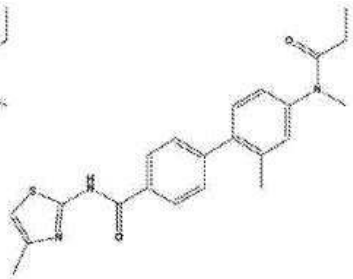


I-T 1507

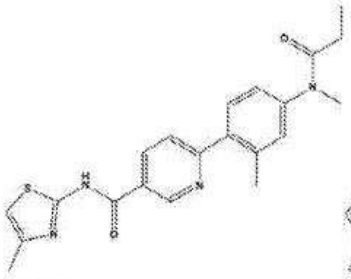
[0498]



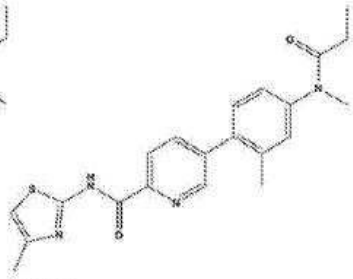
I-T 1508



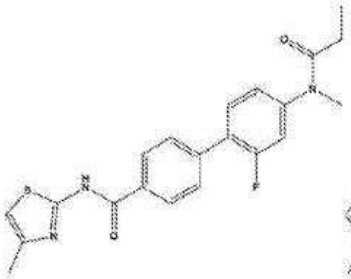
I-T 1509



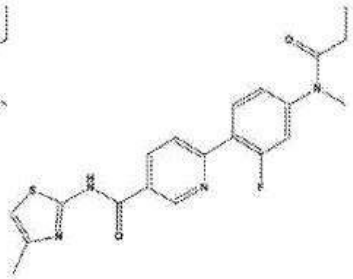
I-T 1510



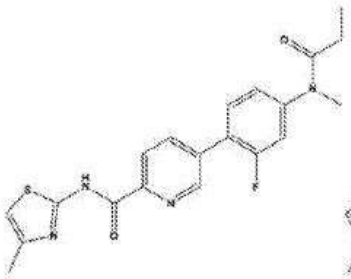
I-T 1511



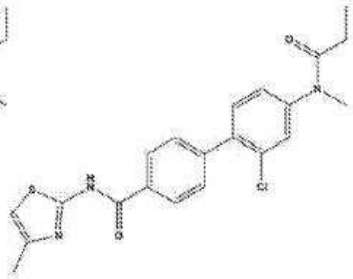
I-T 1512



I-T 1513



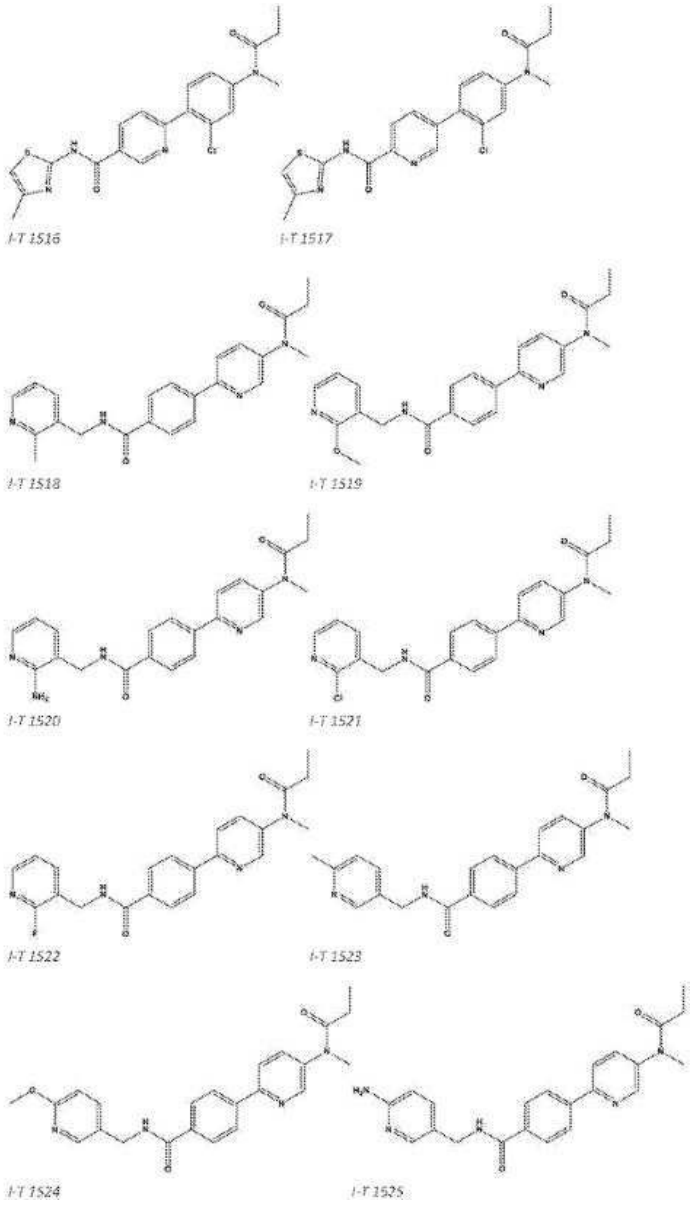
I-T 1514



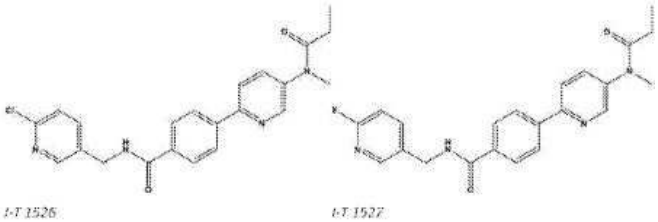
I-T 1515

[0499]

[0500]

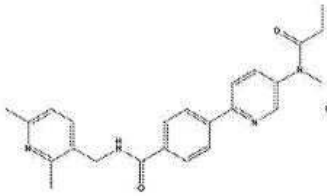

I-T 1516
I-T 1517
I-T 1518
I-T 1519
I-T 1520
I-T 1521
I-T 1522
I-T 1523
I-T 1524
I-T 1525

[0501]

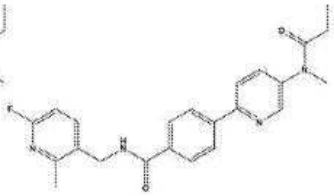


I-T 1526

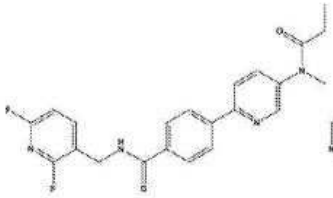
I-T 1527



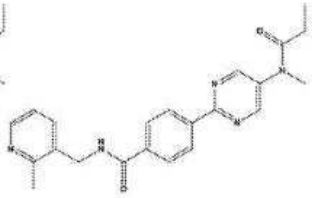
I-T 1528



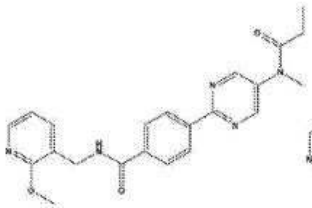
I-T 1529



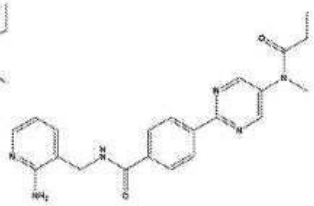
I-T 1530



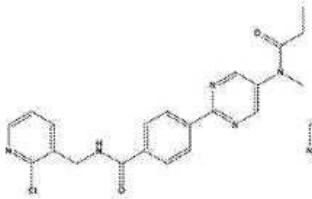
I-T 1531



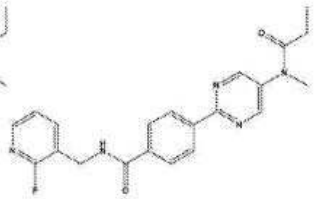
I-T 1532



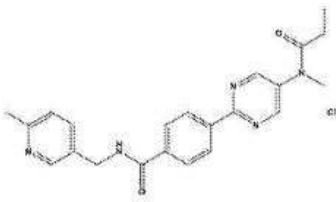
I-T 1533



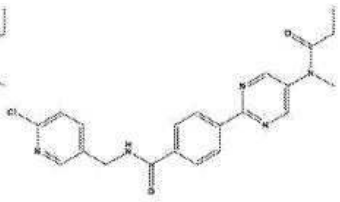
I-T 1534



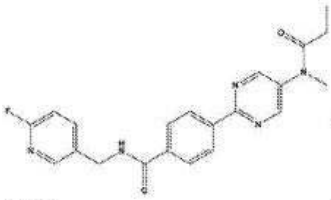
I-T 1535



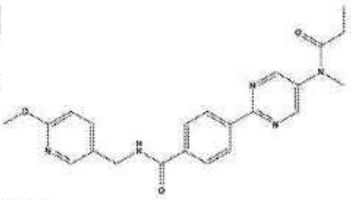
I-T 1536



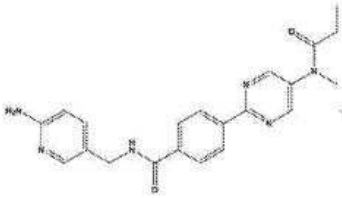
I-T 1537



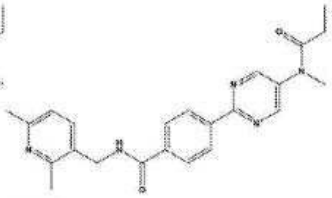
I-T 1538



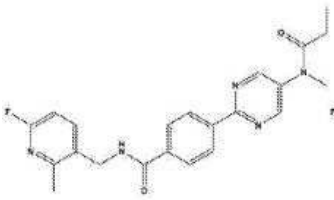
I-T 1539



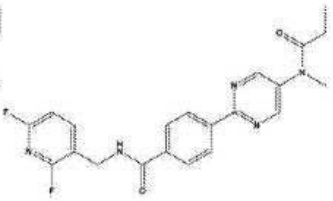
I-T 1540



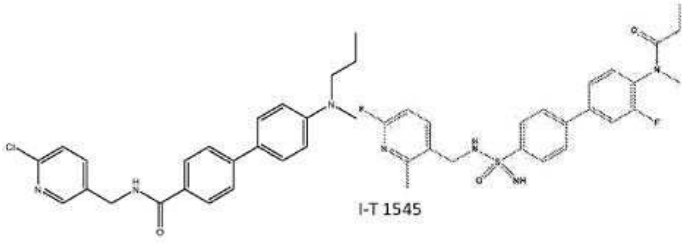
I-T 1541



I-T 1542



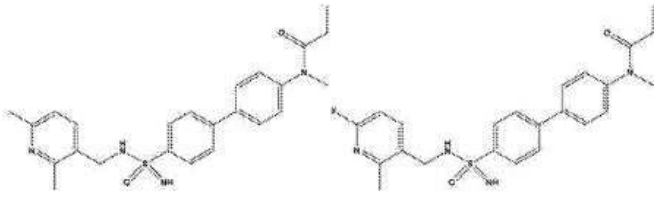
I-T 1543



I-T 1545

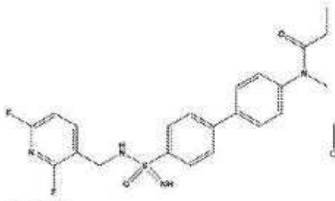
I-T1544

[0502]

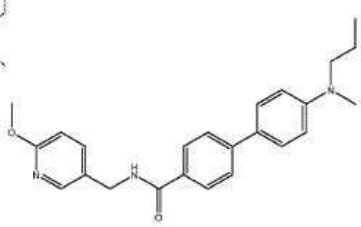


I-T 1546

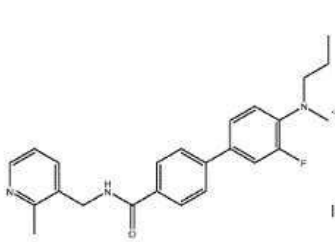
I-T 1547



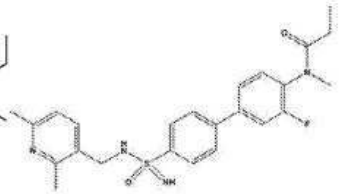
I-T 1548



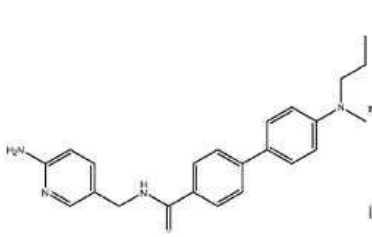
I-T 1549



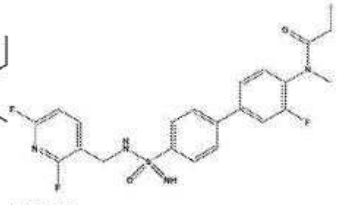
I-T1550



I-T 1551

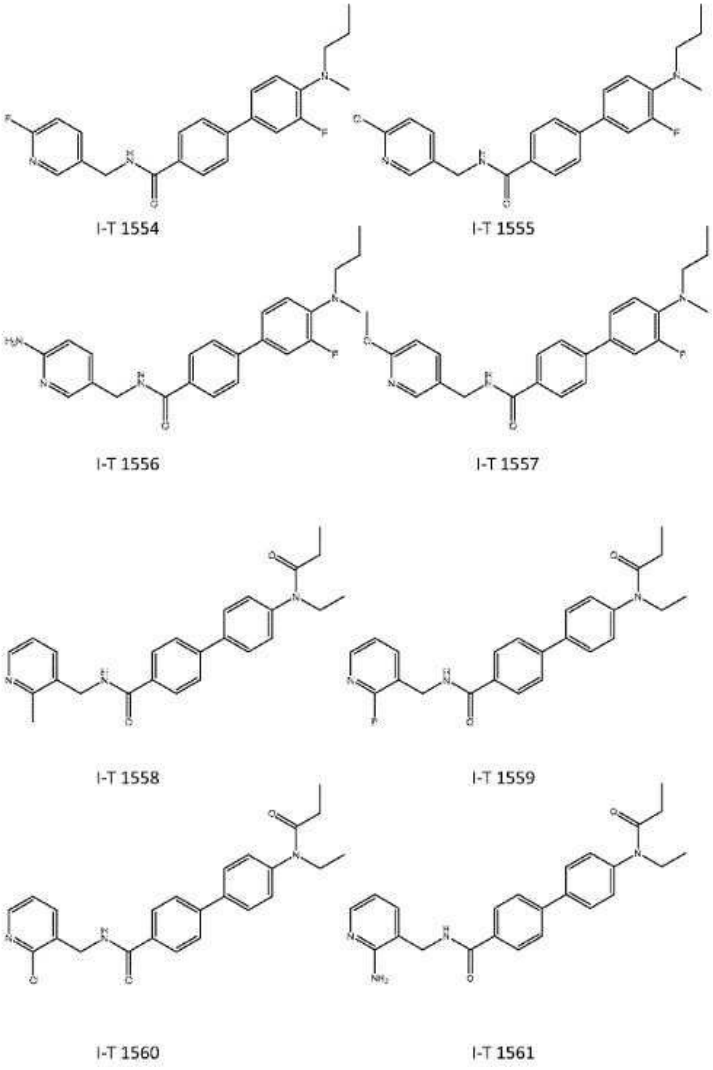


I-T 1552

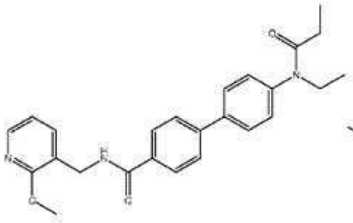


I-T 1553

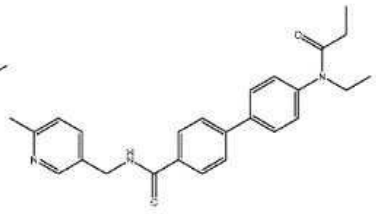
[0503]



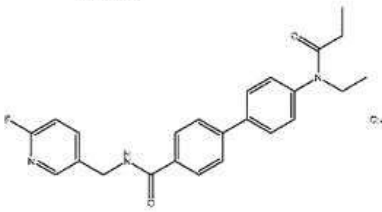
[0504]



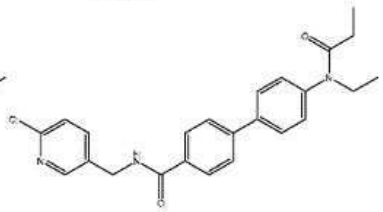
I-T 1562



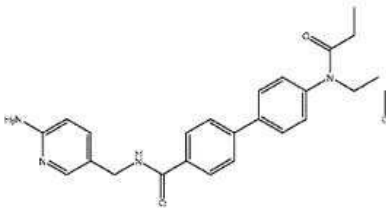
I-T 1563



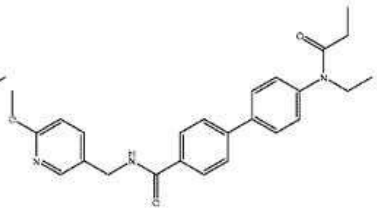
I-T 1564



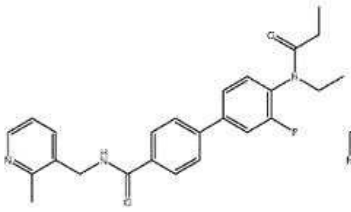
I-T 1565



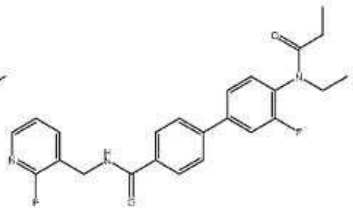
I-T 1566



I-T 1567

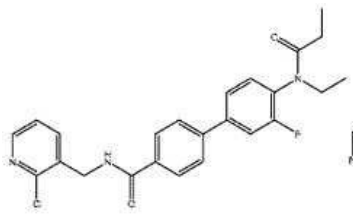


I-T 1568

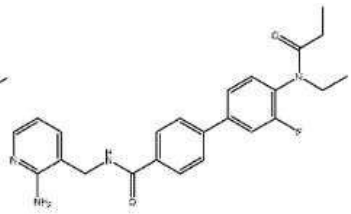


I-T 1569

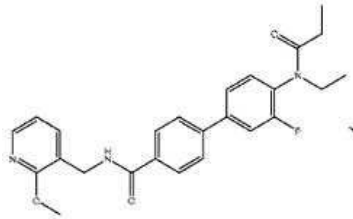
[0505]



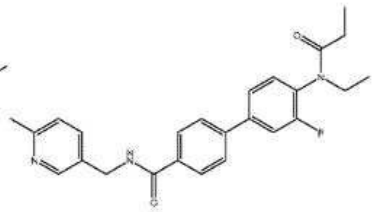
I-T 1570



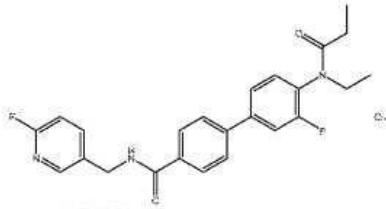
I-T 1571



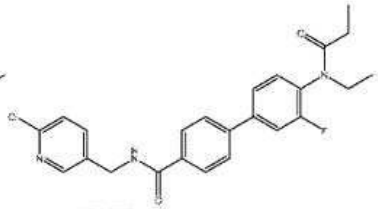
I-T 1572



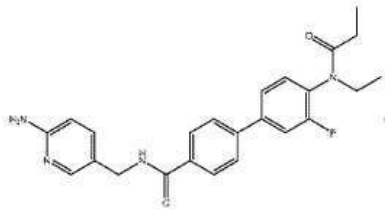
I-T 1573



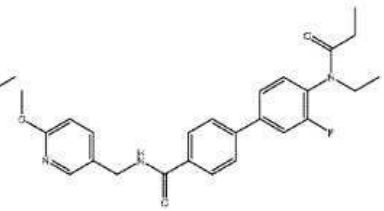
I-T 1574



I-T1575

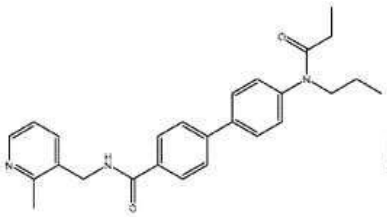


I-T 1576

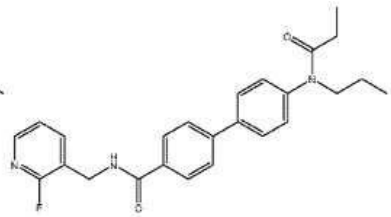


I-T 1577

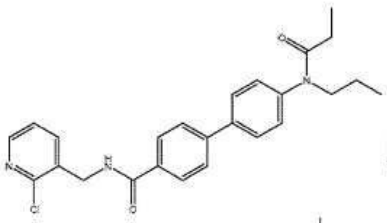
[0506]



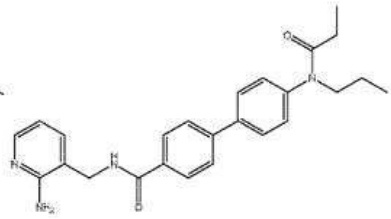
I-T 1578



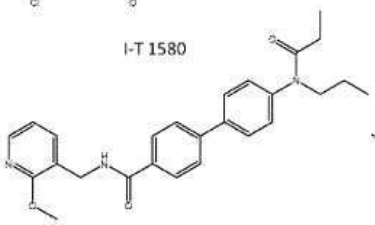
I-T 1579



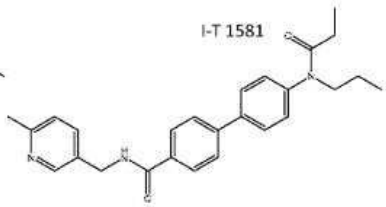
I-T 1580



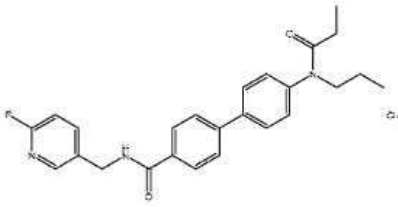
I-T 1581



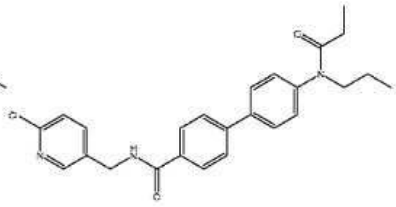
I-T 1582



I-T 1583



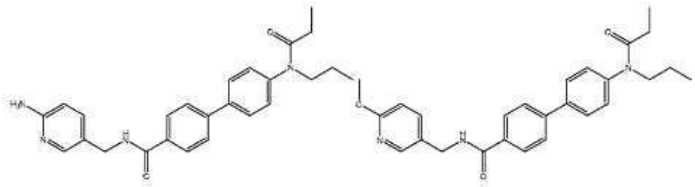
I-T 1584



I-T 1585

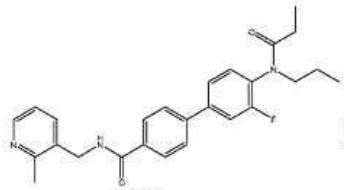
[0507]

[0508]

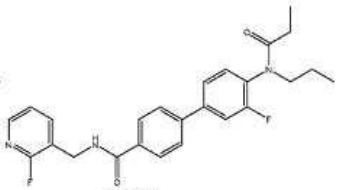


I-T 1586

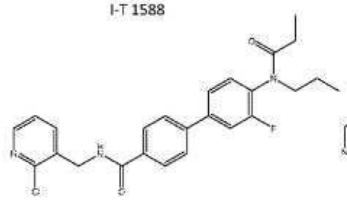
I-T 1587



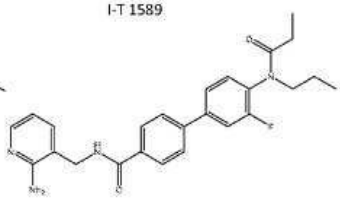
I-T 1588



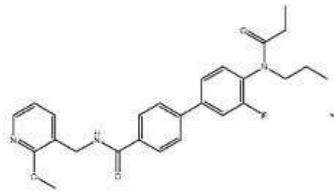
I-T 1589



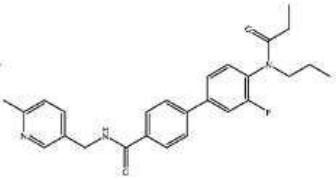
I-T 1590



I-T 1591

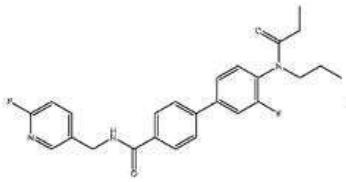


I-T 1592

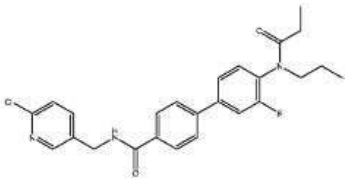


I-T 1593

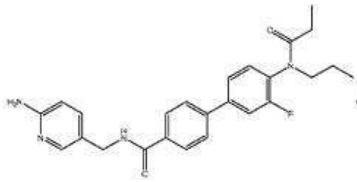
[0509]



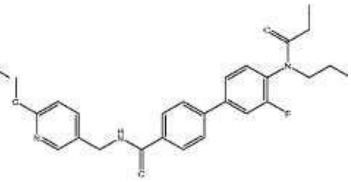
I-T 1594



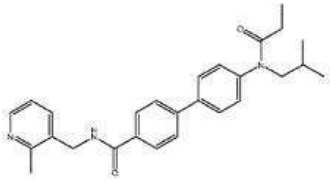
I-T 1595



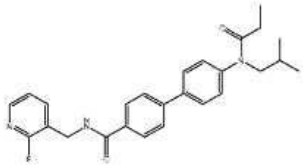
I-T 1596



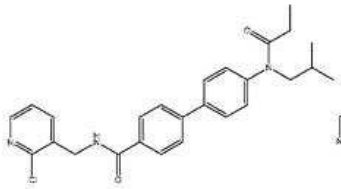
I-T 1597



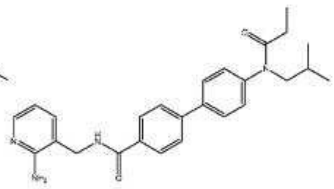
I-T 1598



I-T 1599

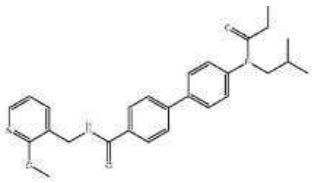


I-T 1600

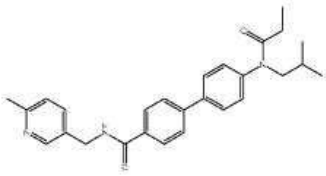


I-T 1601

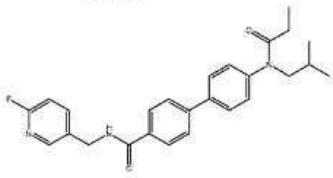
[0510]



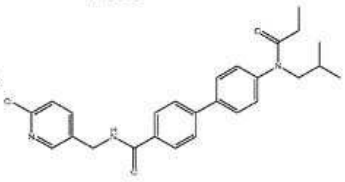
I-T 1602



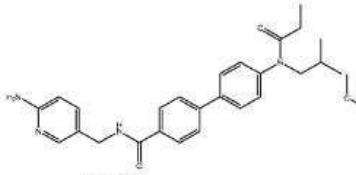
I-T 1603



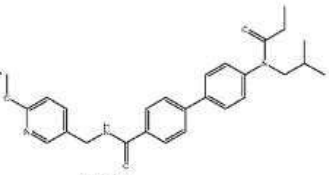
I-T 1604



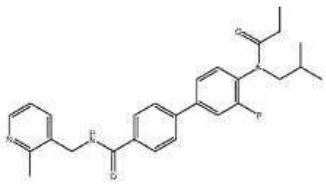
I-T 1605



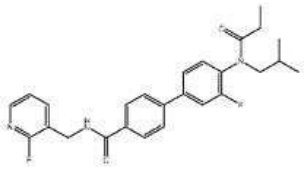
I-T 1606



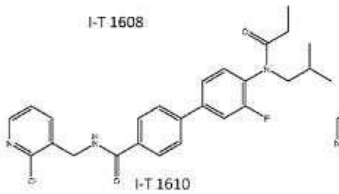
I-T 1607



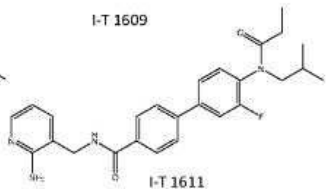
I-T 1608



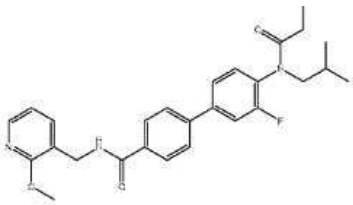
I-T 1609



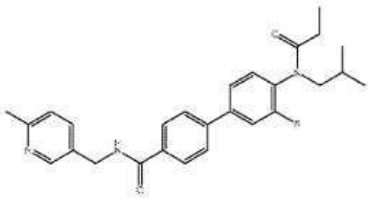
I-T 1610



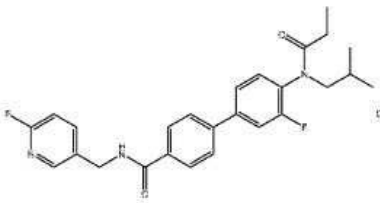
I-T 1611



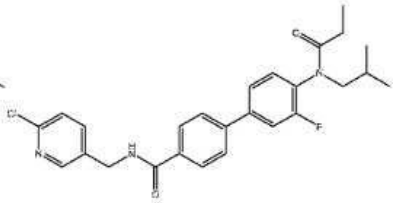
I-T 1612



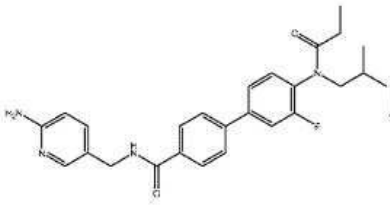
I-T 1613



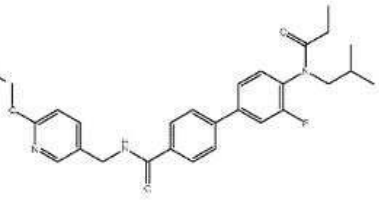
I-T 1614



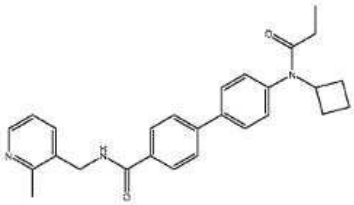
I-T 1615



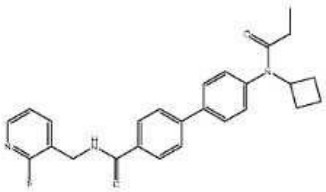
I-T 1616



I-T 1617



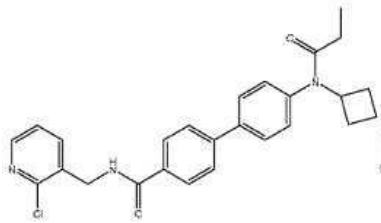
I-T 1618



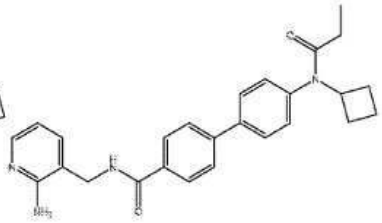
I-T 1619

[0511]

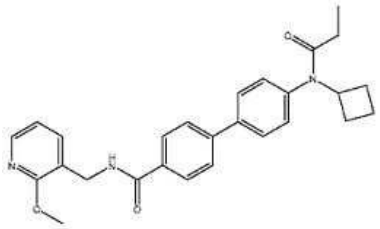
[0512]



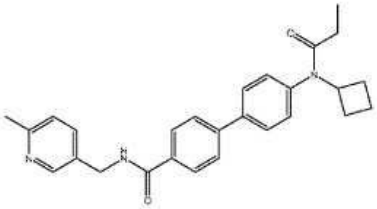
I-T 1620



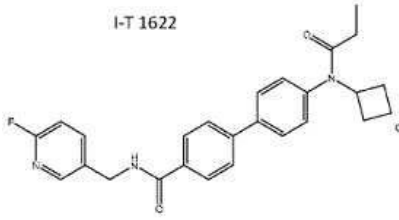
I-T 1621



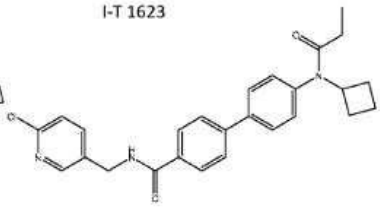
I-T 1622



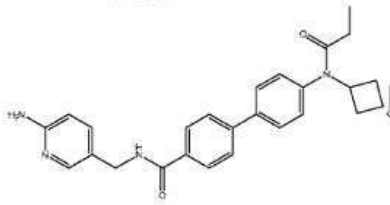
I-T 1623



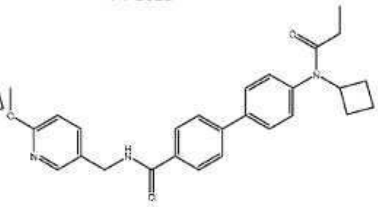
I-T 1624



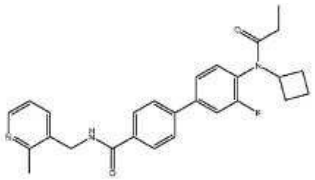
I-T 1625



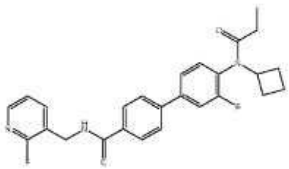
I-T 1626



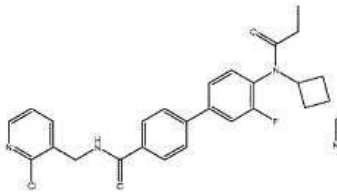
I-T 1627



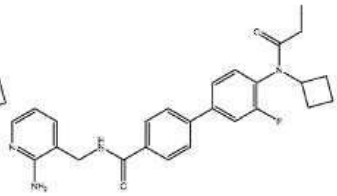
I-T 1628



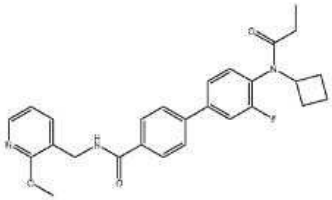
I-T 1629



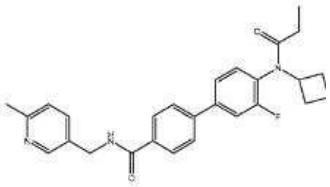
I-T 1630



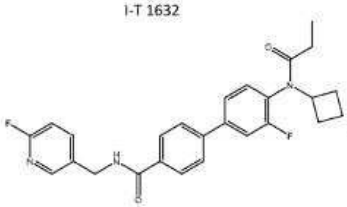
I-T 1631



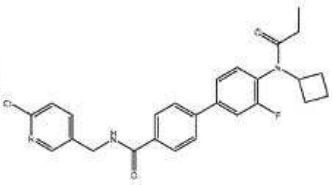
I-T 1632



I-T 1633



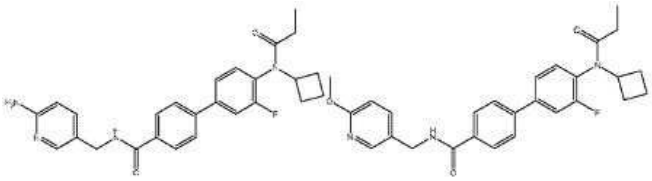
I-T 1634



I-T 1635

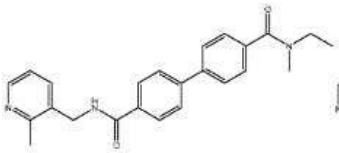
[0513]

[0514]

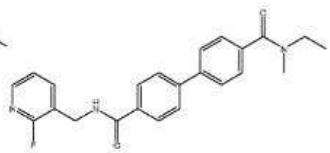


I-T 1636

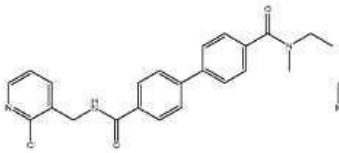
I-T 1637



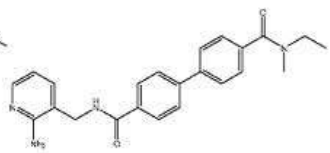
I-T 1638



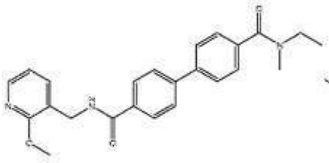
I-T 1639



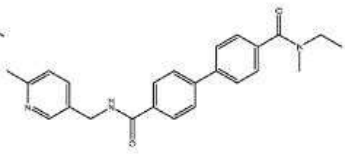
I-T 1640



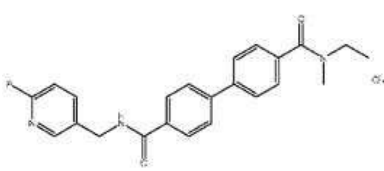
I-T 1641



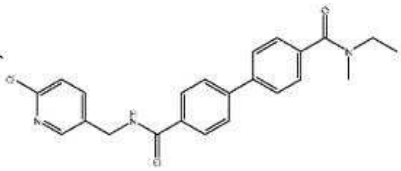
I-T 1642



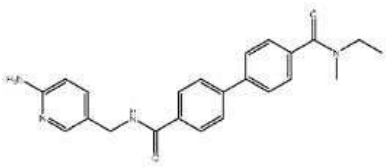
I-T 1643



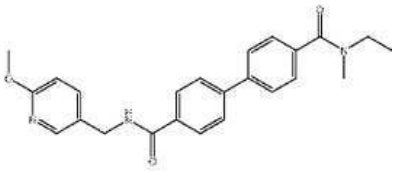
I-T 1644



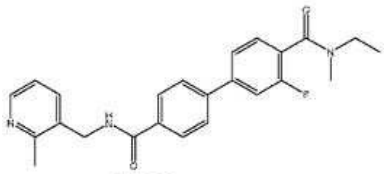
I-T 1645



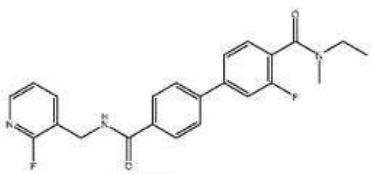
I-T 1646



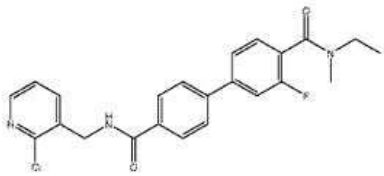
I-T 1647



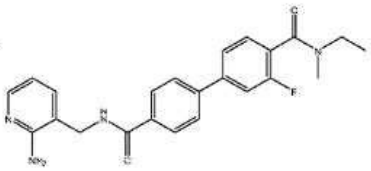
I-T 1648



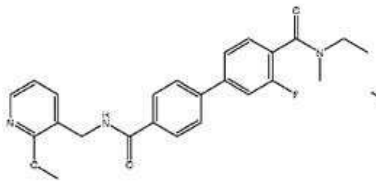
I-T 1649



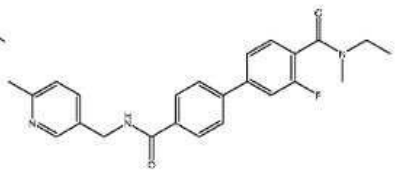
I-T 1650



I-T 1651

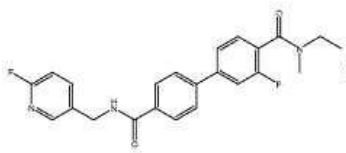


I-T 1652

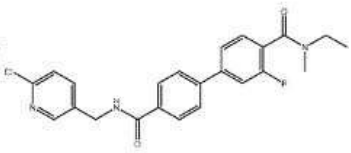


I-T 1653

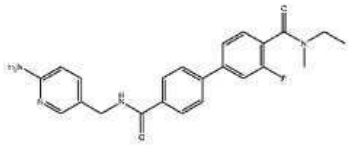
[0515]



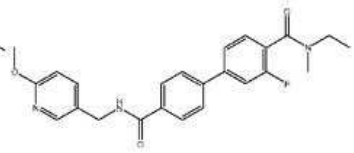
I-T 1654



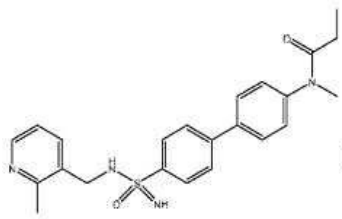
I-T 1655



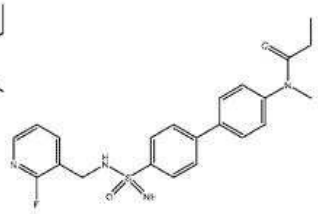
I-T 1656



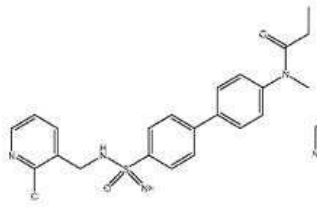
I-T 1657



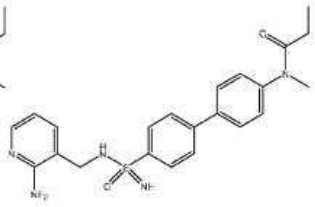
I-T 1658



I-T 1659

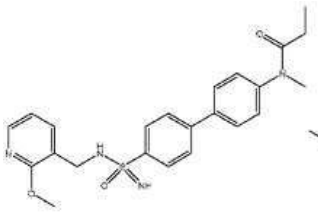


I-T 1660

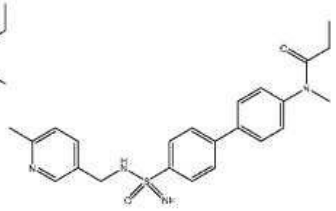


I-T 1661

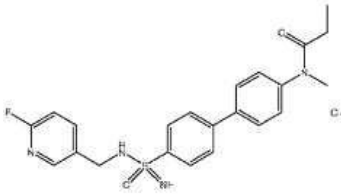
[0516]



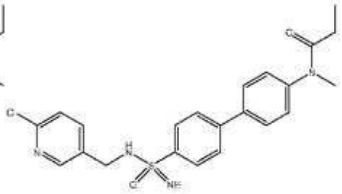
I-T 1662



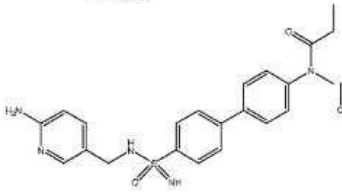
I-T 1663



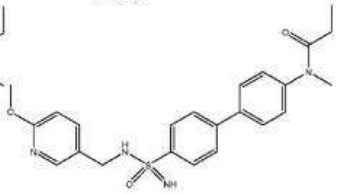
I-T 1664



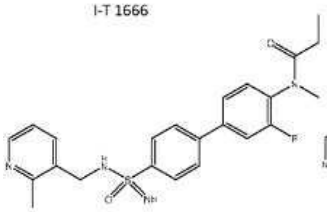
I-T 1665



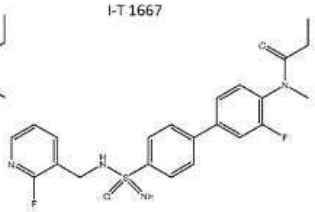
I-T 1666



I-T 1667

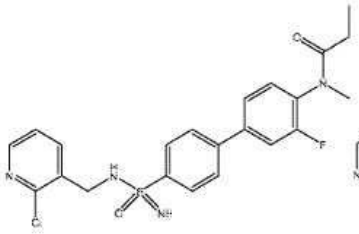


I-T 1668

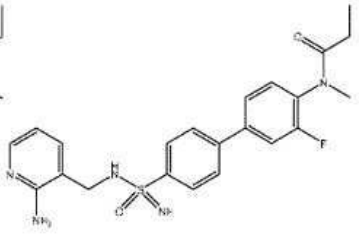


I-T 1669

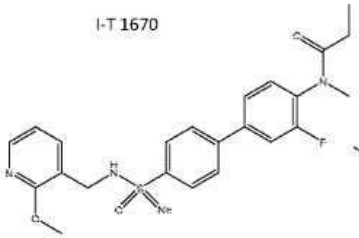
[0517]



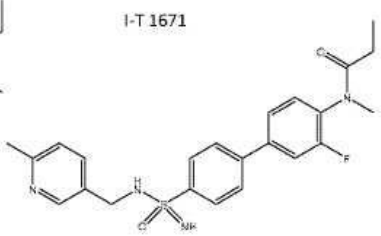
I-T 1670



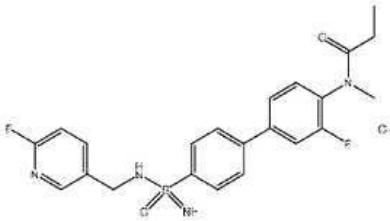
I-T 1671



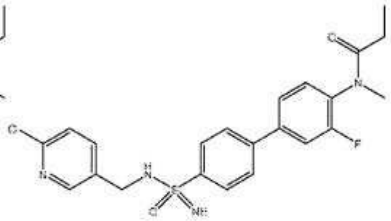
I-T 1672



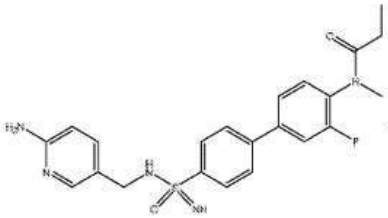
I-T 1673



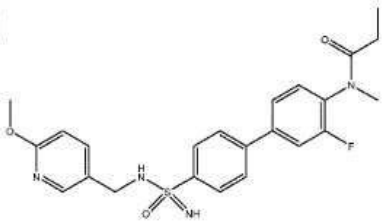
I-T 1674



I-T 1675

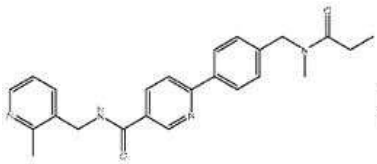


I-T 1676

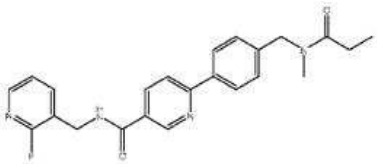


I-T 1677

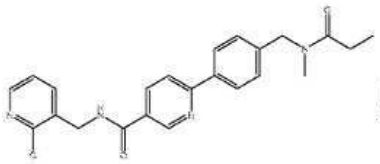
[0518]



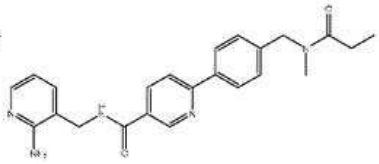
I-T 1678



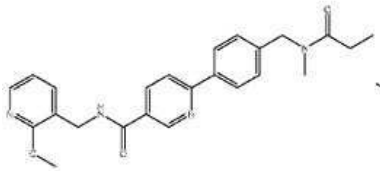
I-T 1679



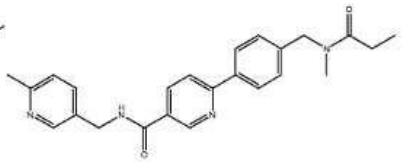
I-T 1680



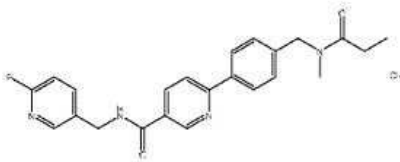
I-T 1681



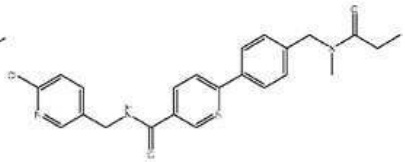
I-T 1682



I-T 1683

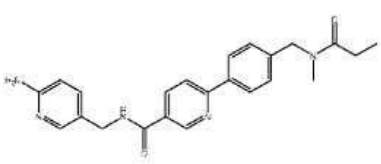


I-T 1684

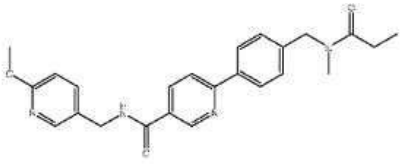


I-T 1685

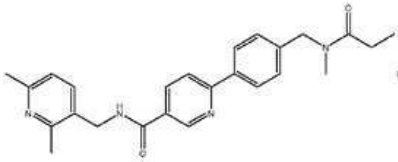
[0519]



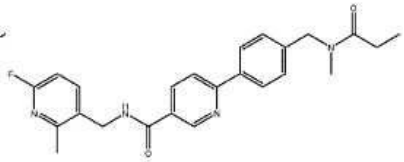
I-T 1686



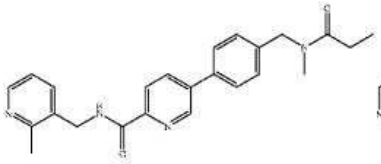
I-T 1687



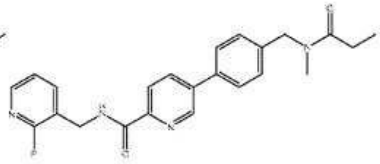
I-T 1688



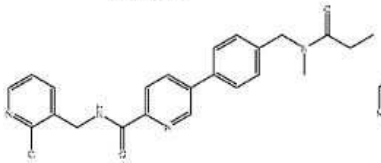
I-T 1689



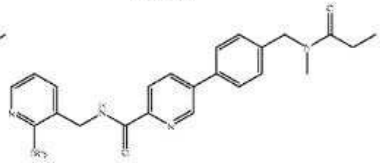
I-T 1690



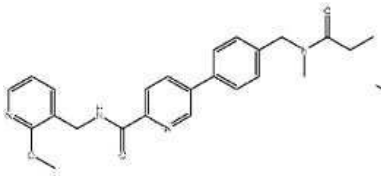
I-T 1691



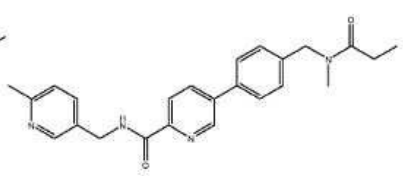
I-T 1692



I-T 1693



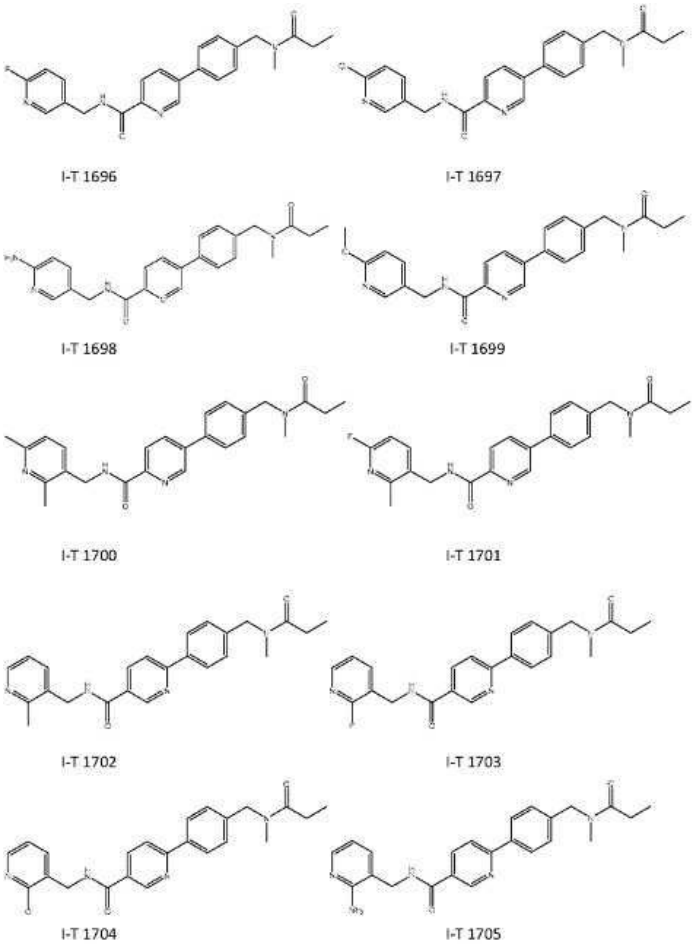
I-T 1694



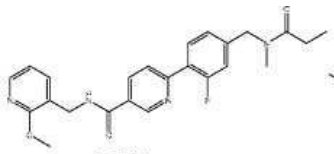
I-T 1695

[0520]

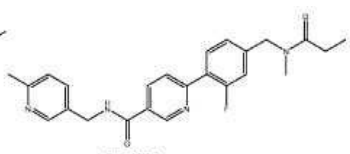
[0521]


I-T 1696
I-T 1697
I-T 1698
I-T 1699
I-T 1700
I-T 1701
I-T 1702
I-T 1703
I-T 1704
I-T 1705

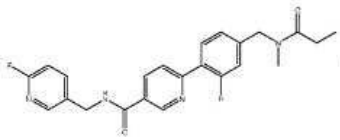
[0522]



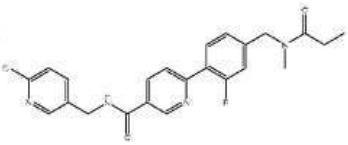
I-T 1706



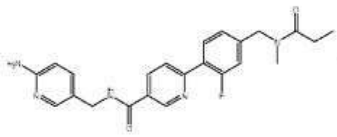
I-T 1707



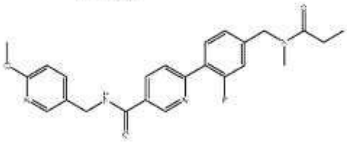
I-T 1708



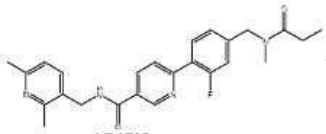
I-T 1709



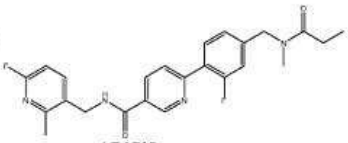
I-T 1710



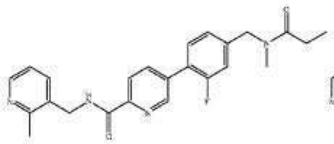
I-T 1711



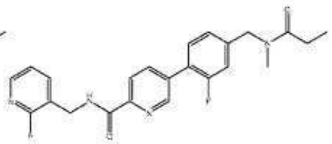
I-T 1712



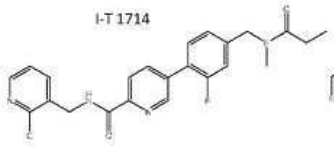
I-T 1713



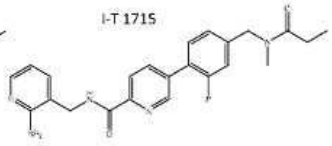
I-T 1714



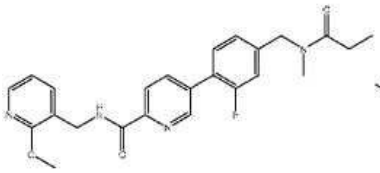
I-T 1715



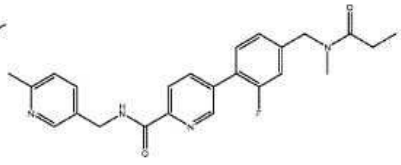
I-T 1716



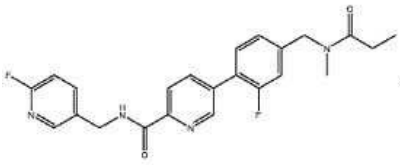
I-T 1717



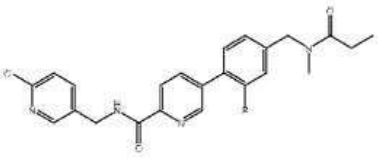
I-T 1718



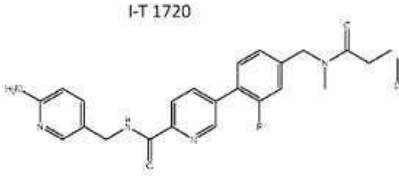
I-T 1719



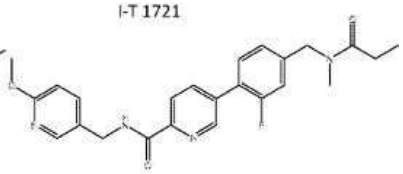
I-T 1720



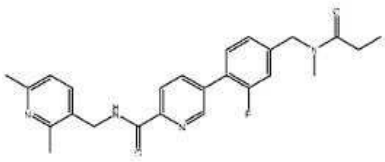
I-T 1721



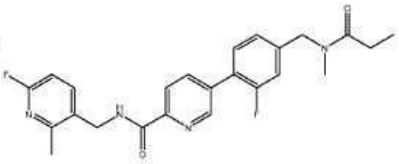
I-T 1722



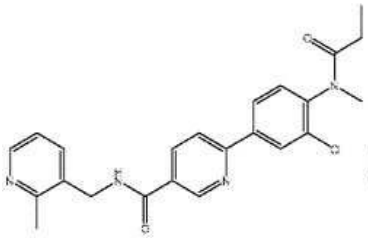
I-T 1723



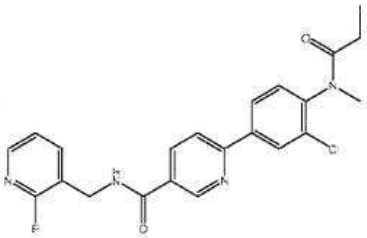
I-T 1724



I-T 1725



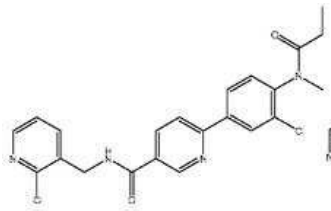
I-T 1726



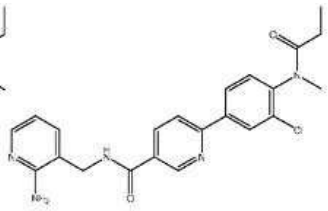
I-T 1727

[0523]

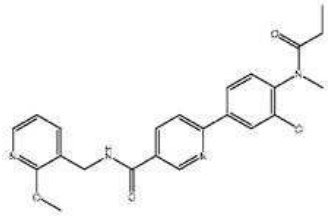
[0524]



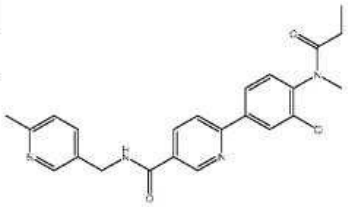
I-T 1728



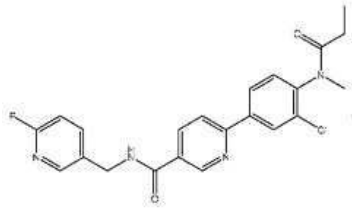
I-T 1729



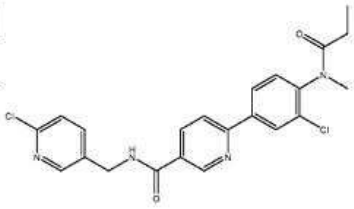
I-T 1730



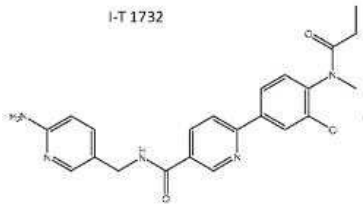
I-T 1731



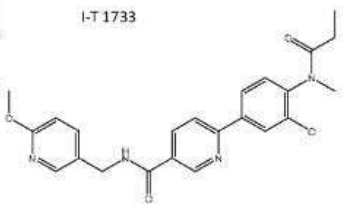
I-T 1732



I-T 1733

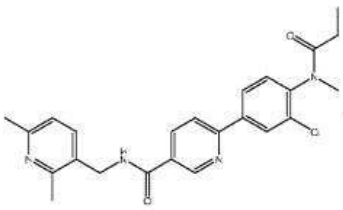


I-T 1734

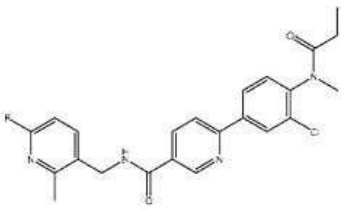


I-T 1735

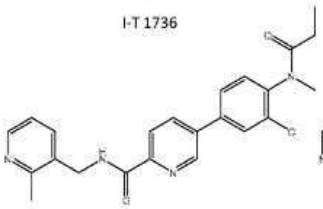
[0525]



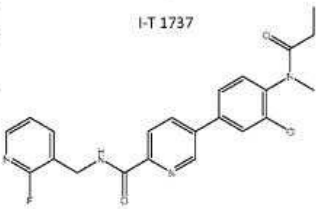
I-T 1736



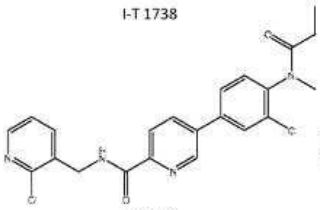
I-T 1737



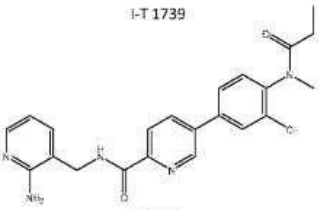
I-T 1738



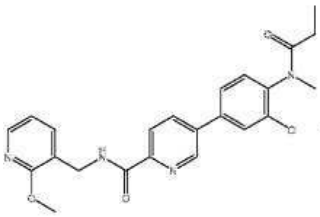
I-T 1739



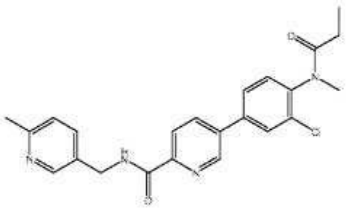
I-T 1740



I-T 1741

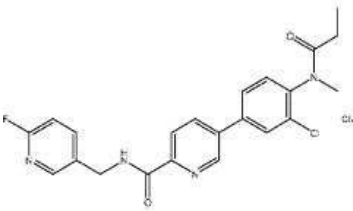


I-T 1742

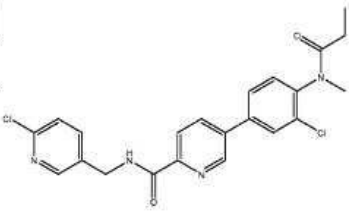


I-T 1743

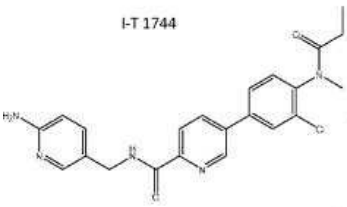
[0526]



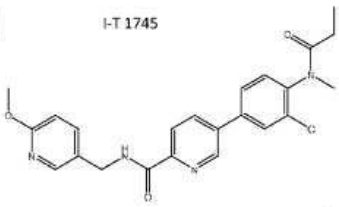
I-T 1744



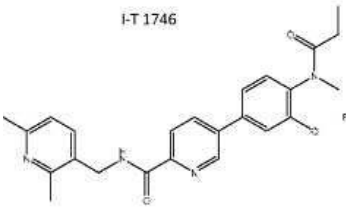
I-T 1745



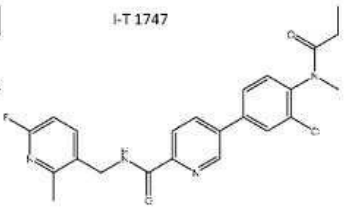
I-T 1746



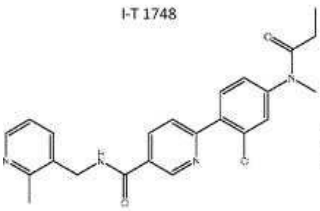
I-T 1747



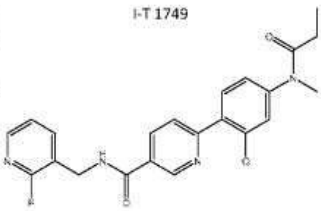
I-T 1748



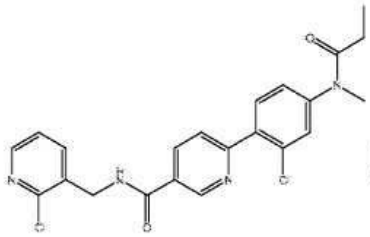
I-T 1749



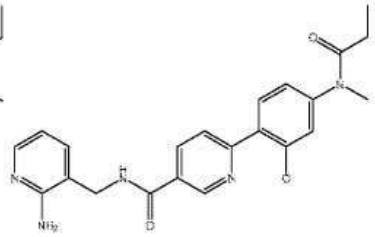
I-T 1750



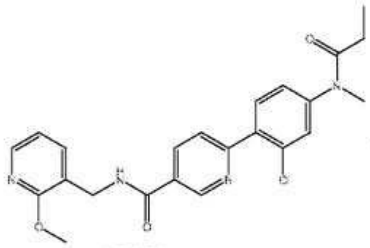
I-T 1751



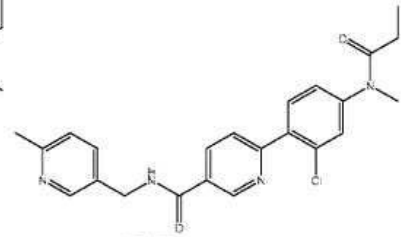
I-T 1752



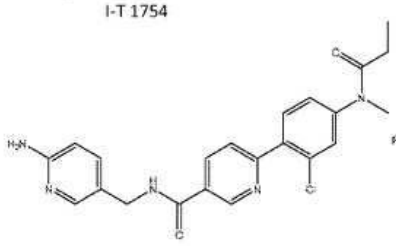
I-T 1753



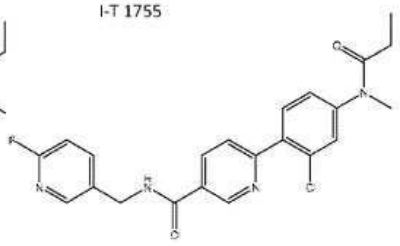
I-T 1754



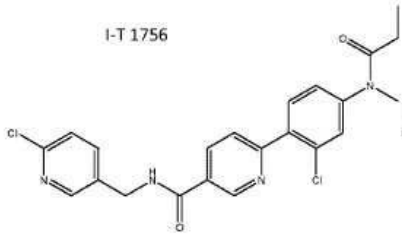
I-T 1755



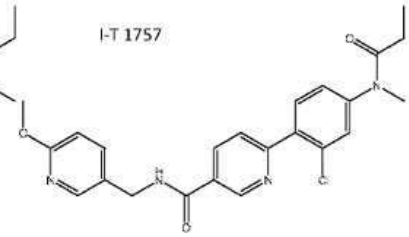
I-T 1756



I-T 1757

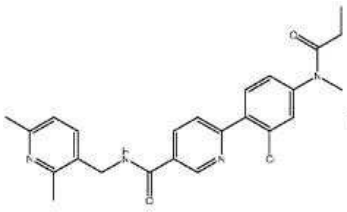


I-T 1758

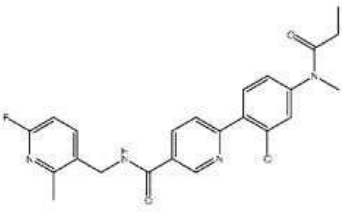


I-T 1759

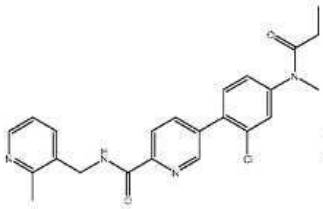
[0527]



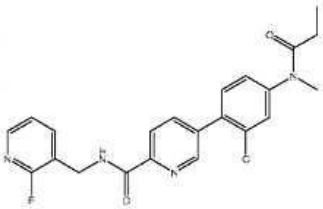
I-T 1760



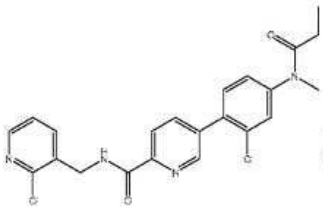
I-T 1761



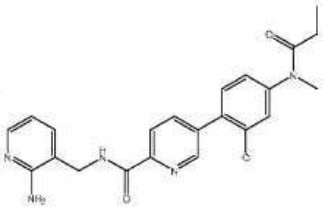
I-T 1762



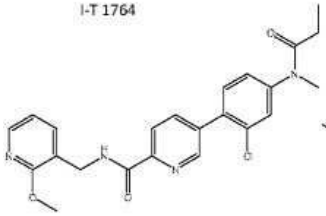
I-T 1763



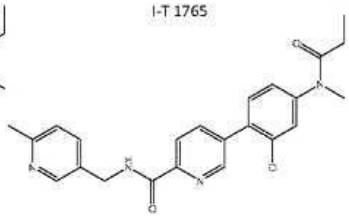
I-T 1764



I-T 1765

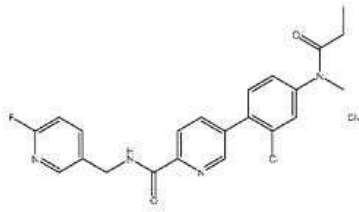


I-T1766

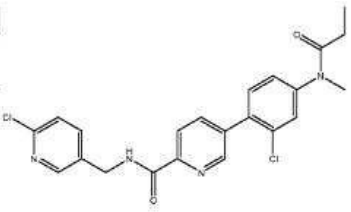


I-T1767

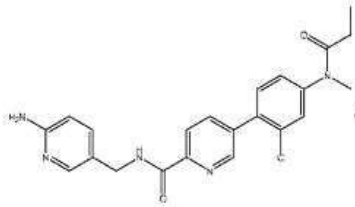
[0528]



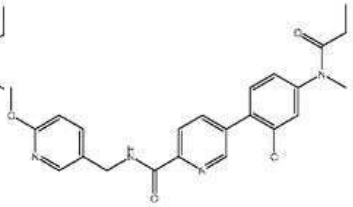
I-T 1768



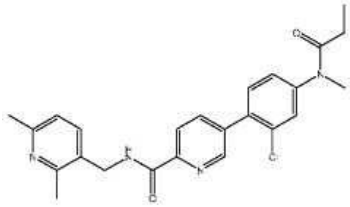
I-T 1769



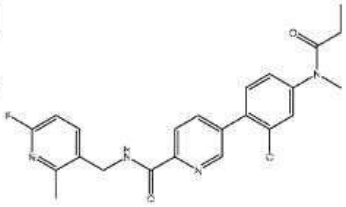
I-T 1770



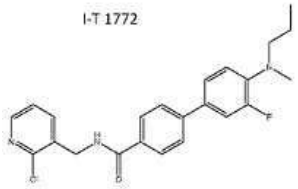
I-T 1771



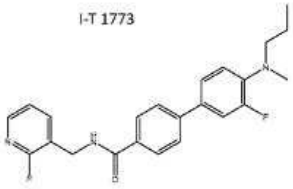
I-T 1772



I-T 1773

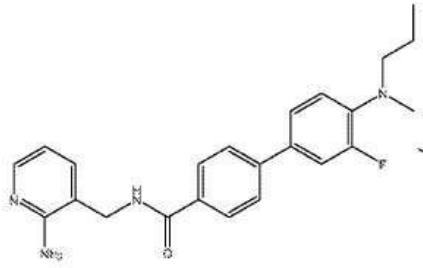


I-T 1774

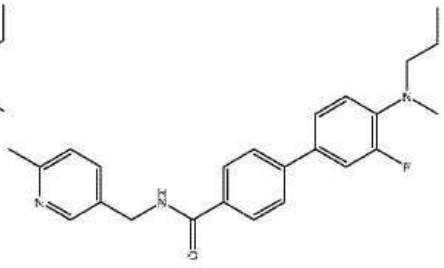


I-T 1775

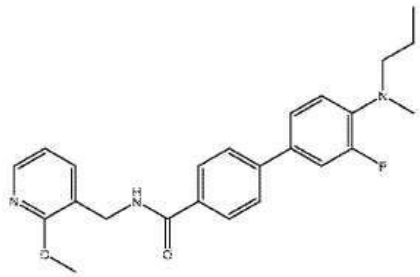
[0529]



I-T 1776



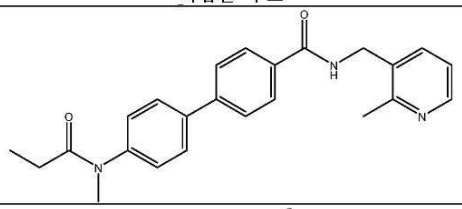
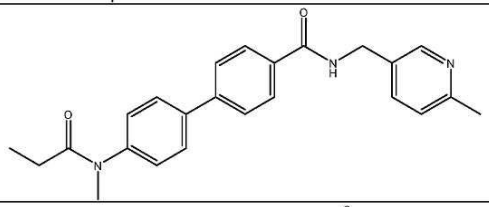
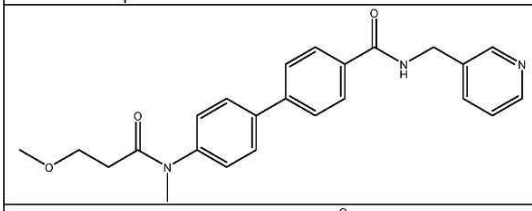
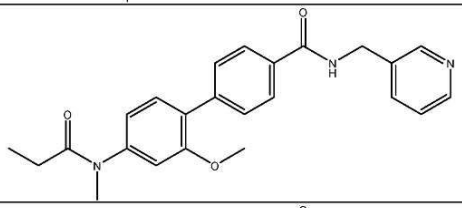
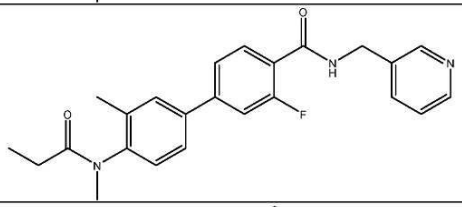
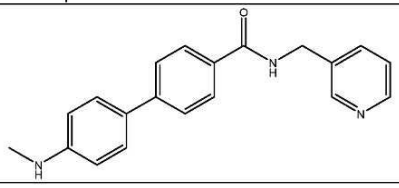
I-T 1777



I-T 1778

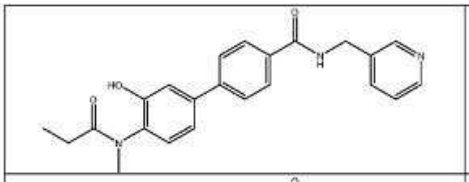
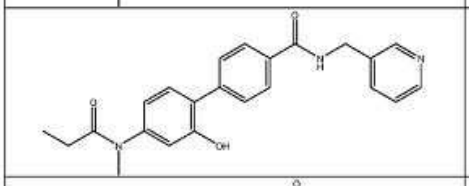
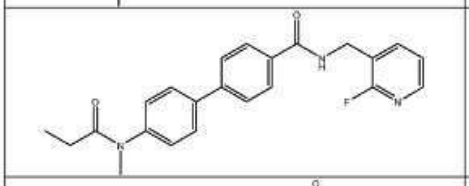
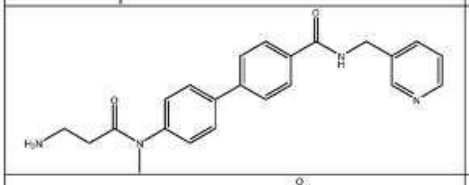
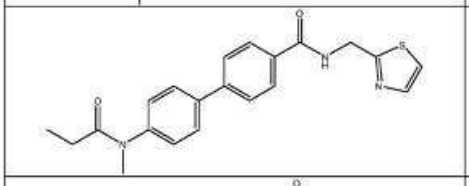
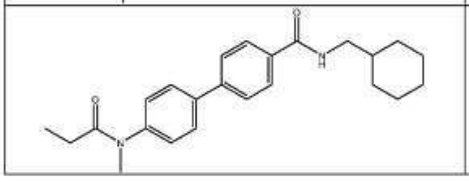
[0530]

[0531] [표 A]

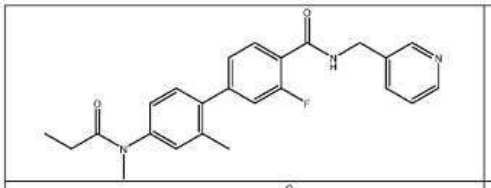
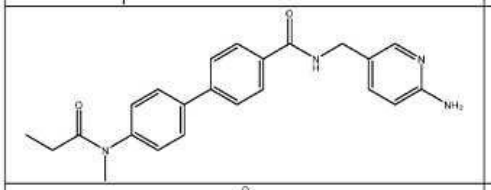
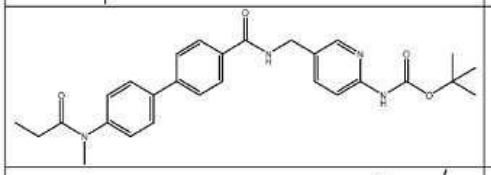
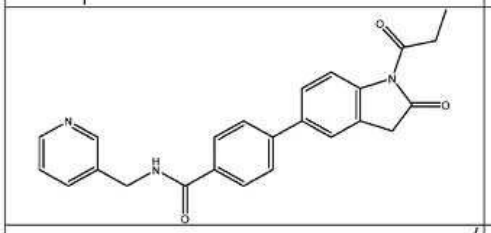
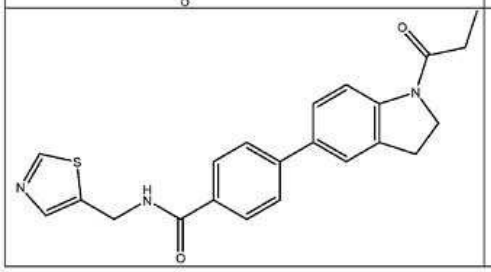
화합물 구조	화합물 명칭
	**I-252**
	**I-253**
	**I-256**
	**I-257**
	**I-258**
	**I-259**

[0532]

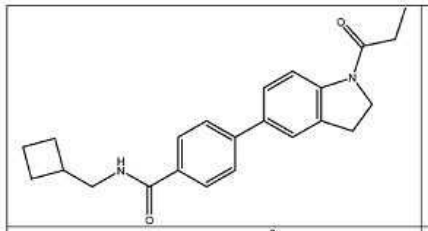
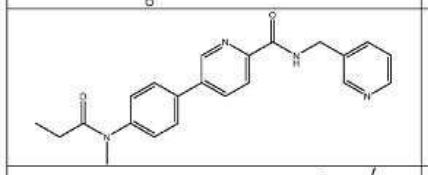
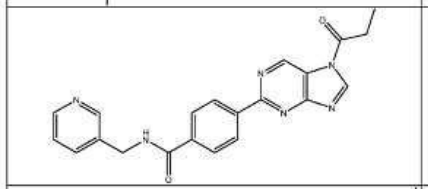
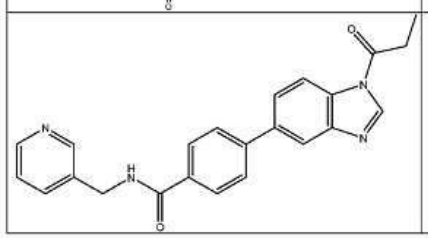
[0533]

	I-260
	I-263
	I-264
	I-266
	I-267
	I-268

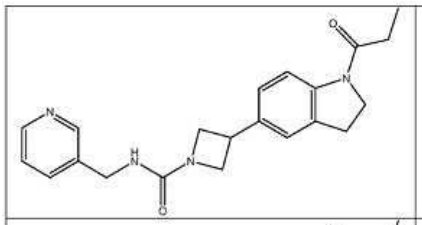
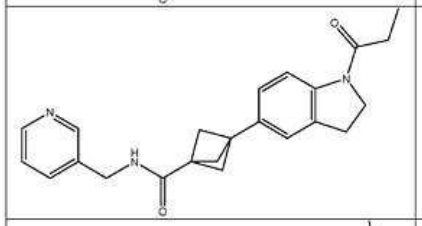
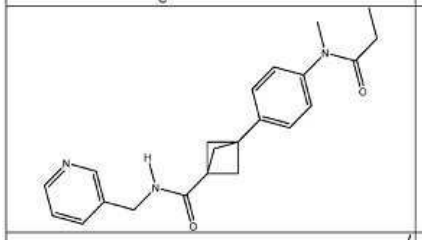
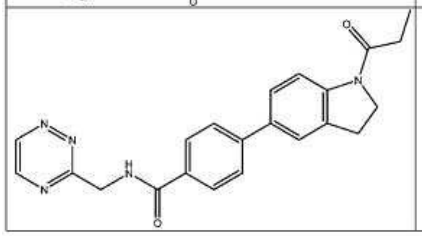
[0534]

	I-271
	I-272
	I-278
	I-T52
	I-T197

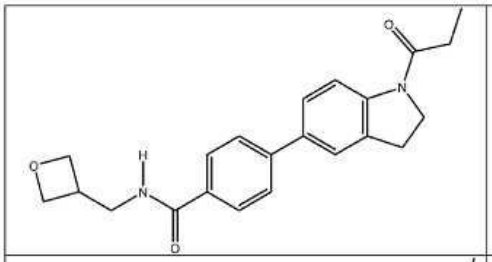
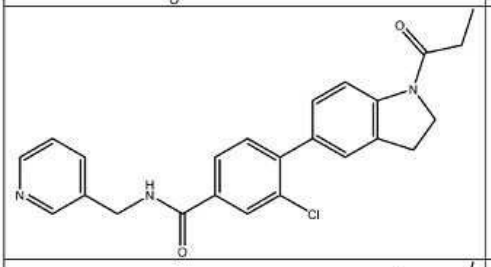
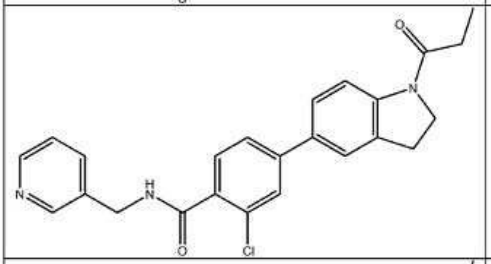
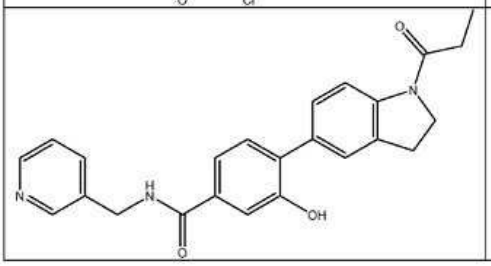
[0535]

	I-T202
	I-T214
	I-T216
	I-T218

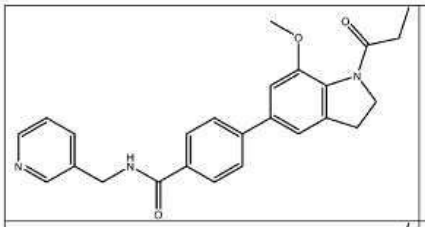
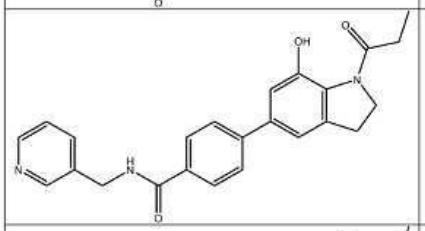
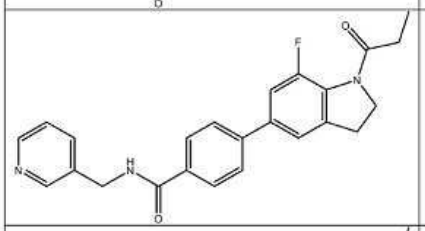
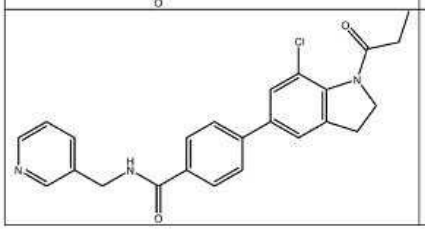
[0536]

	I-T221
	I-T222
	I-T234
	I-T235

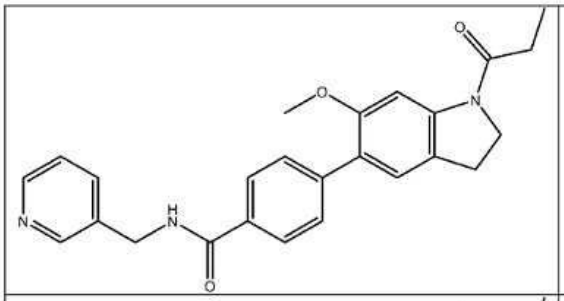
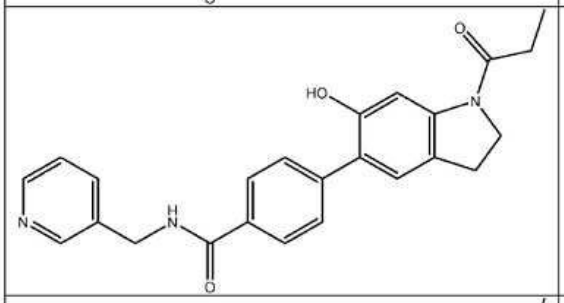
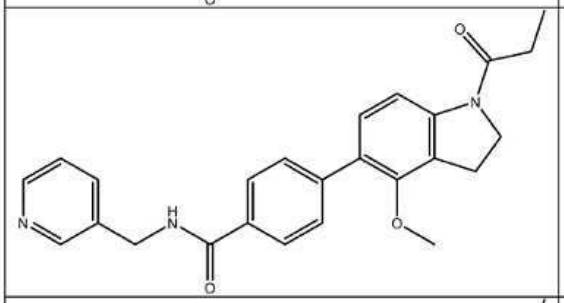
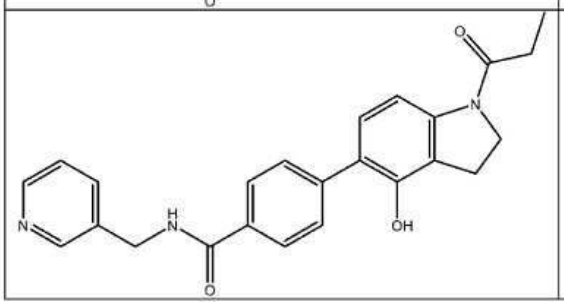
[0537]

	I-T236
	I-T253
	I-T254
	I-T255

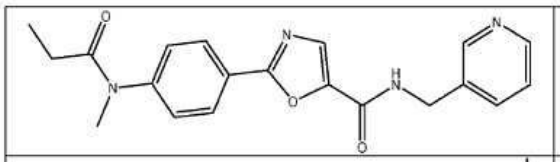
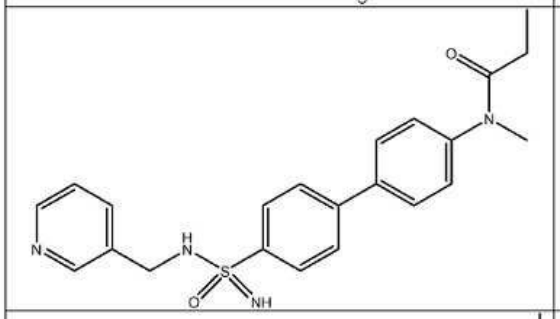
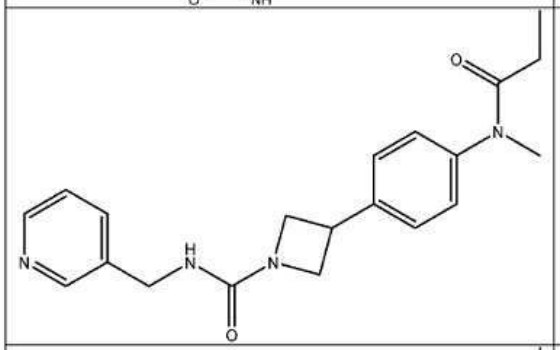
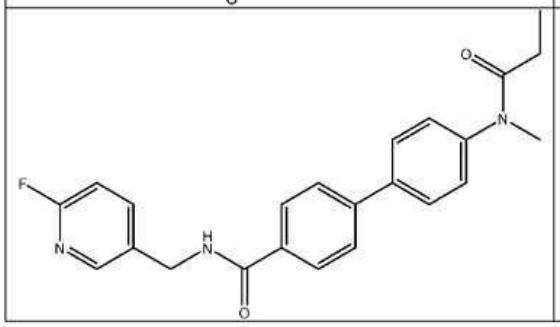
[0538]

	I-T257
	I-T258
	I-T259
	I-T260

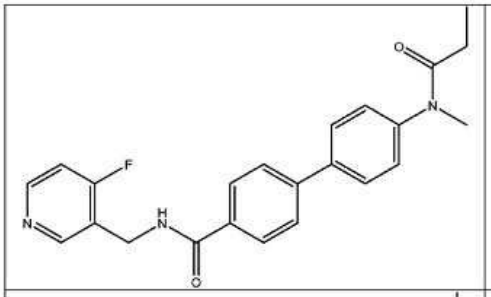
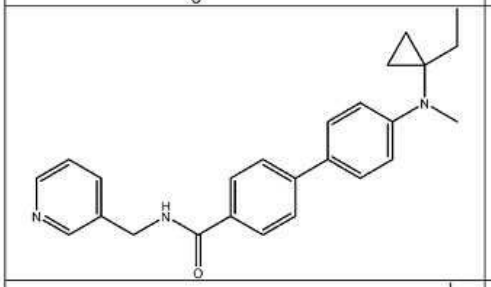
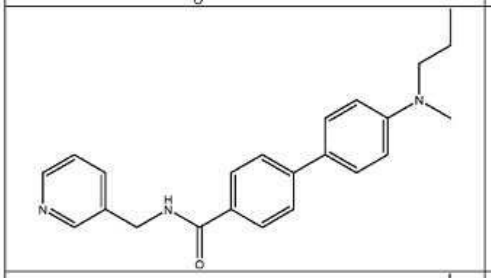
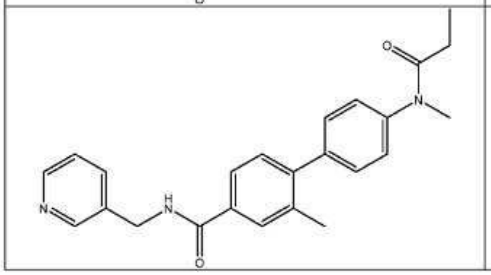
[0539]

	I-T261
	I-T262
	I-T265
	I-T266

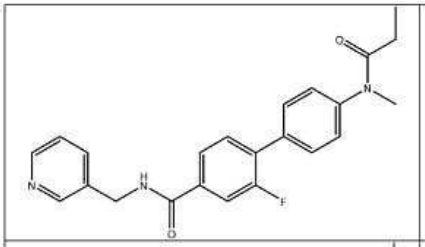
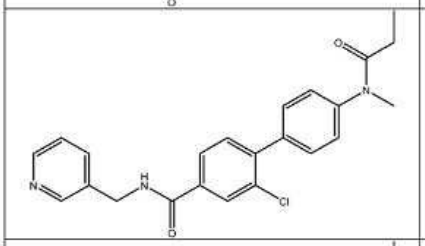
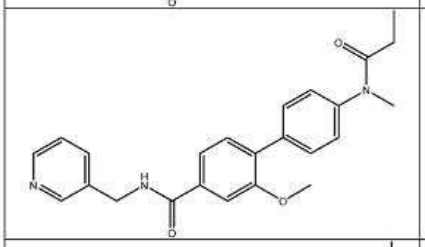
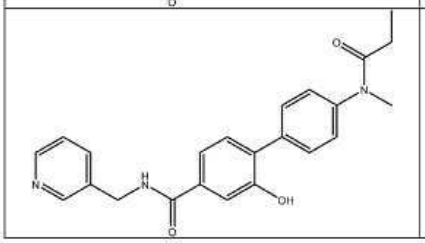
[0540]

	I-T278
	I-T302
	I-T305
	I-T310

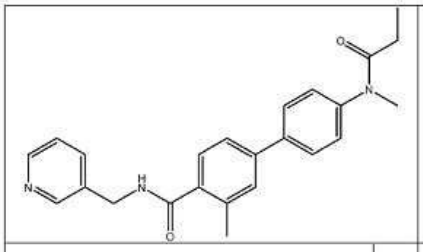
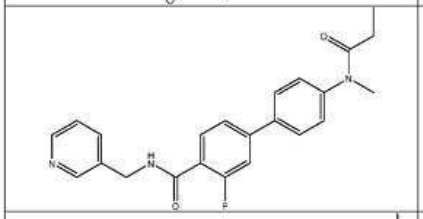
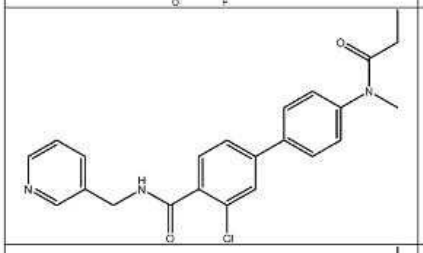
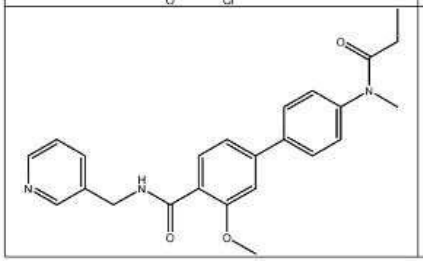
[0541]

	I-T312
	I-T314
	I-T317
	I-T323

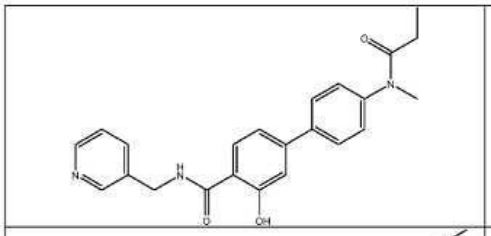
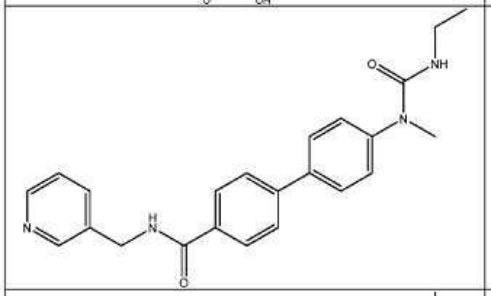
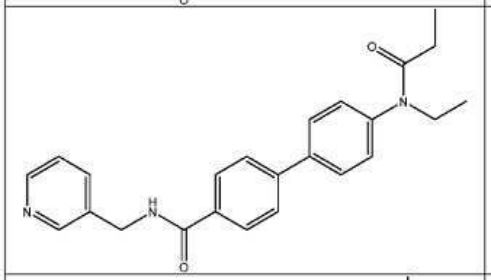
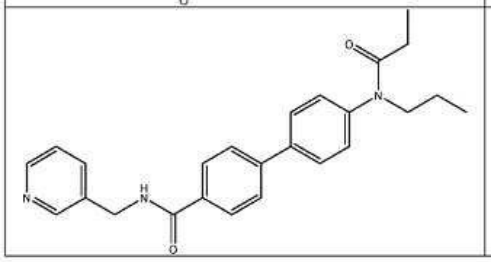
[0542]

	I-T324
	I-T325
	I-T326
	I-T327

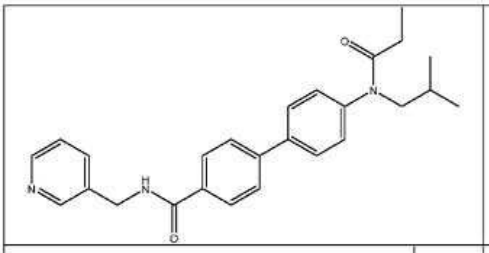
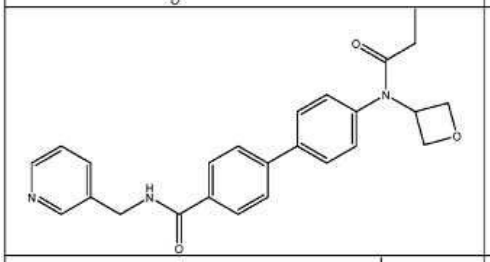
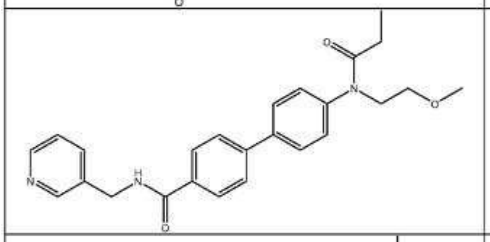
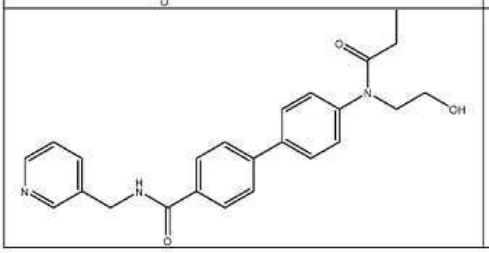
[0543]

	I-T328
	I-T329
	I-T330
	I-T331

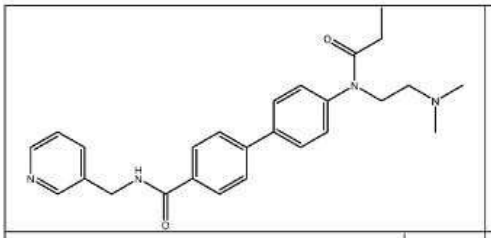
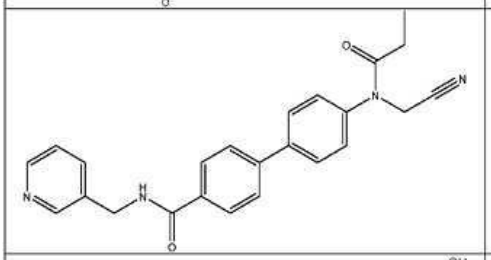
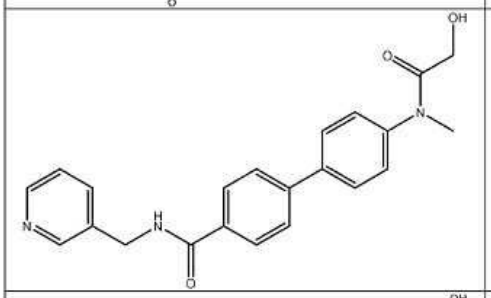
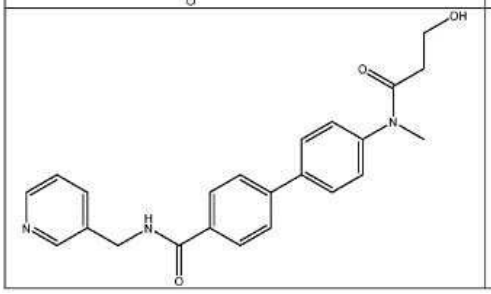
[0544]

	I-T332
	I-T334
	I-T335
	I-T336

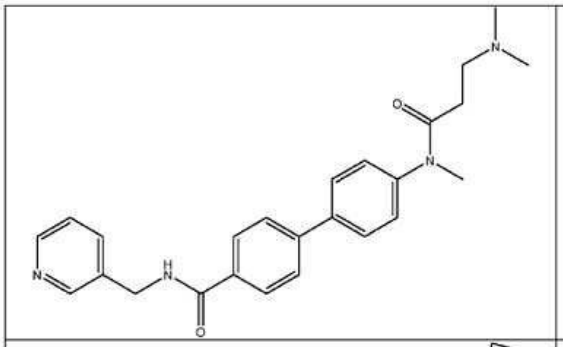
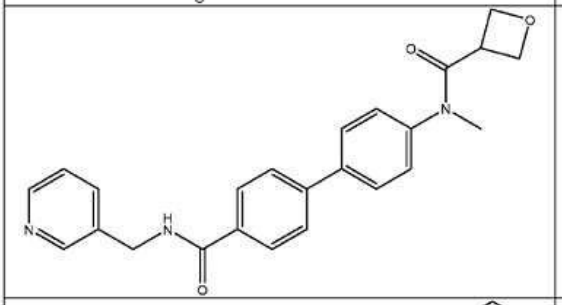
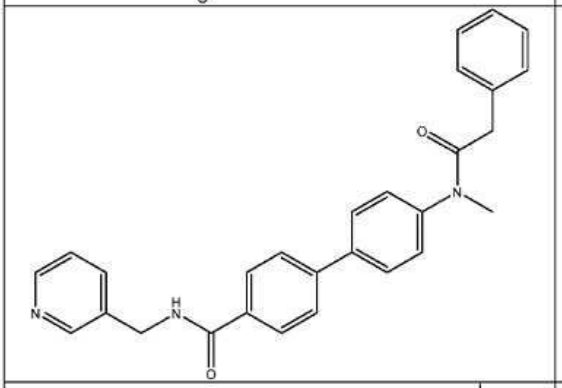
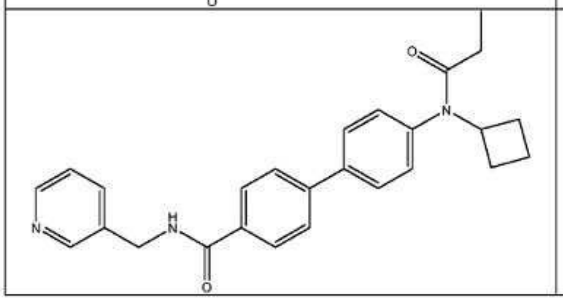
[0545]

	I-T337
	I-T338
	I-T339
	I-T340

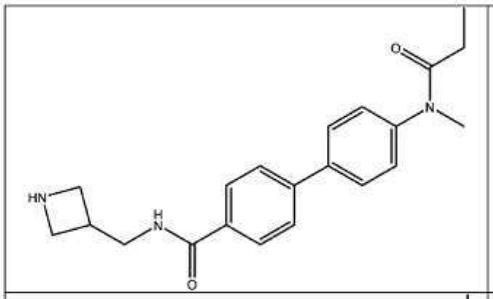
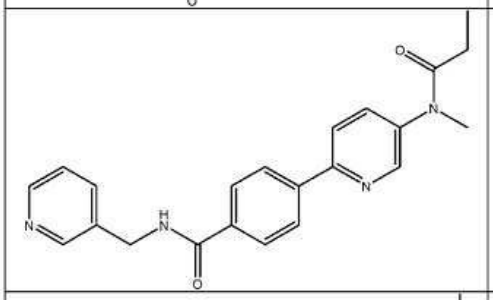
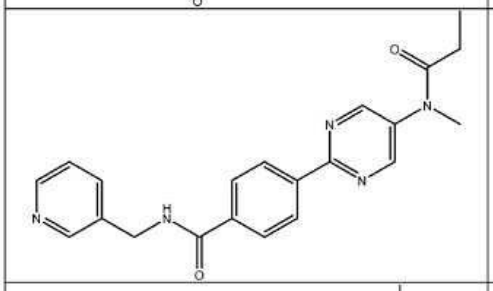
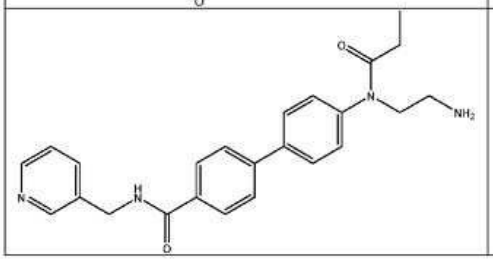
[0546]

	I-T341
	I-T342
	I-T345
	I-T347

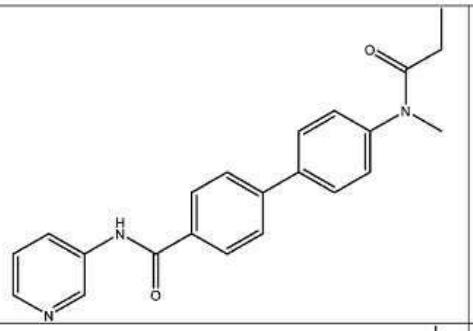
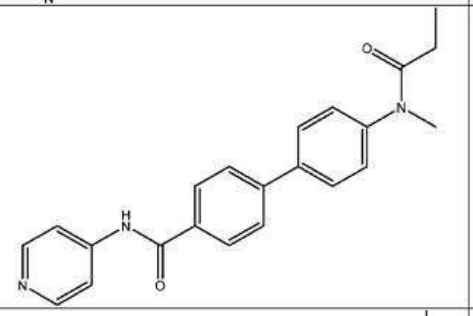
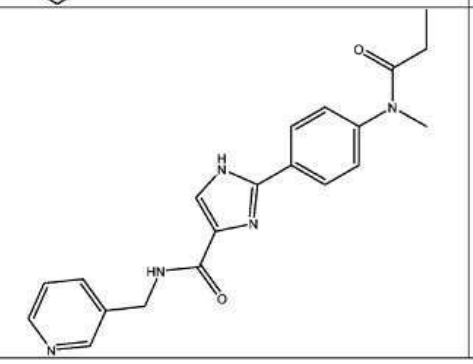
[0547]

	I-T348
	I-T350
	I-T352
	I-T360

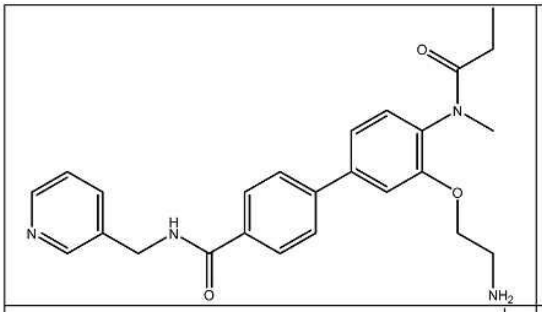
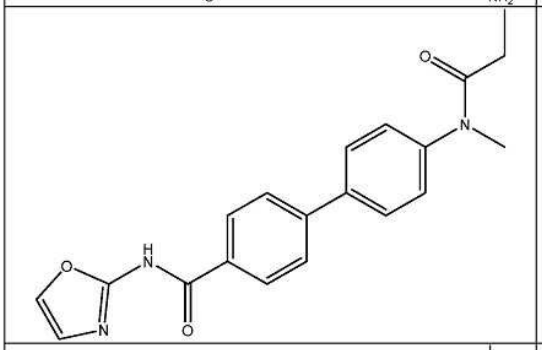
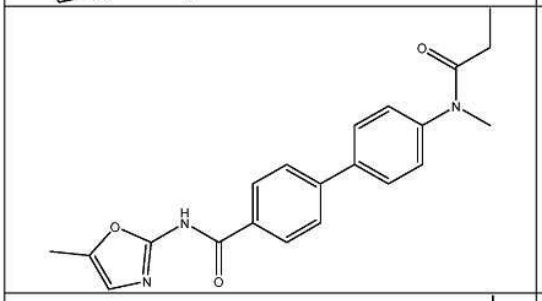
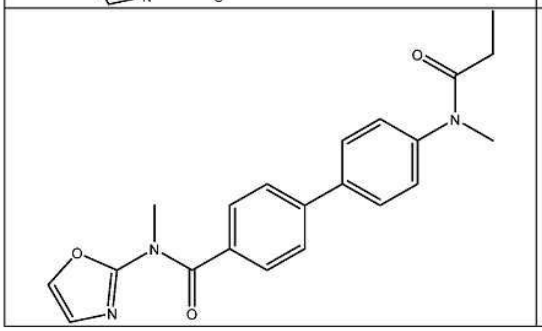
[0548]

	I-T378
	I-T383
	I-T384
	I-T395

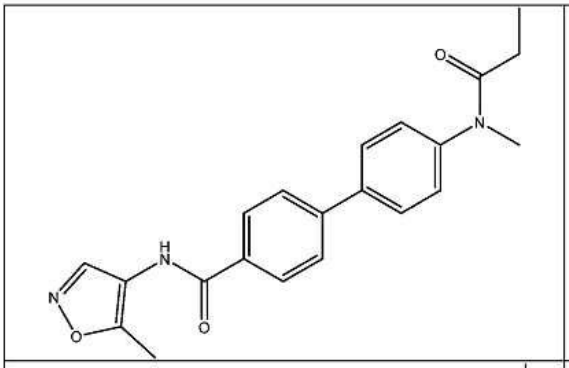
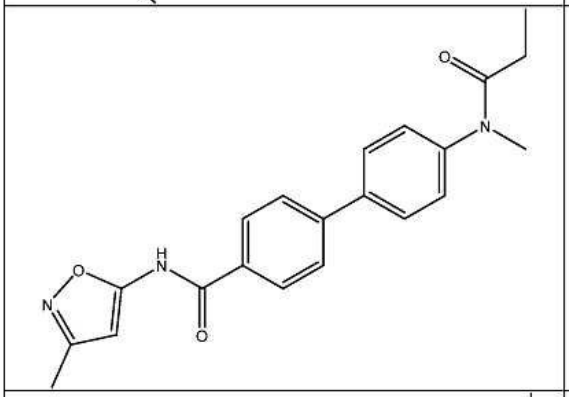
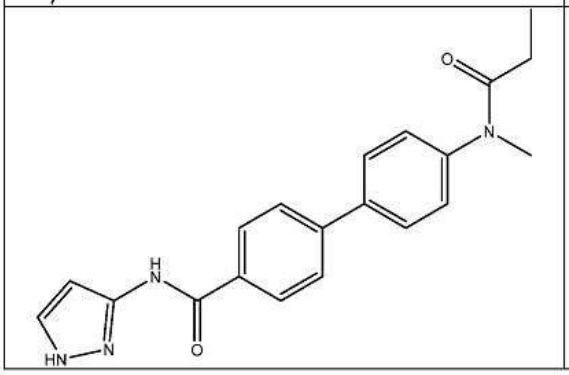
[0549]

	I-T396
	I-T397
	I-T399

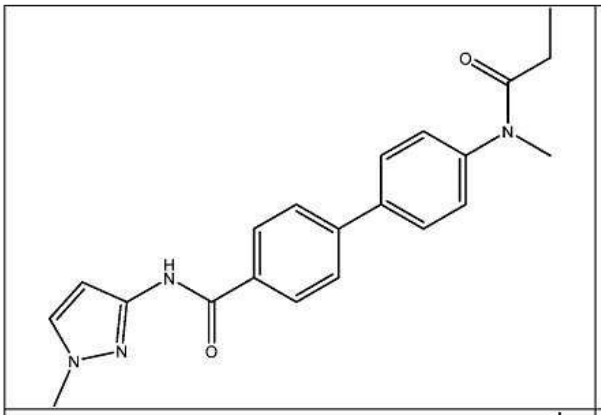
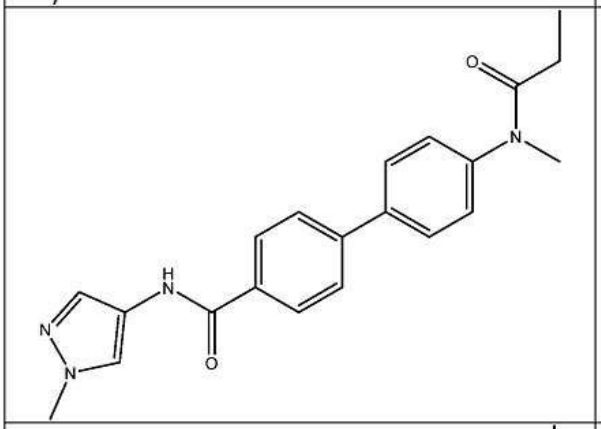
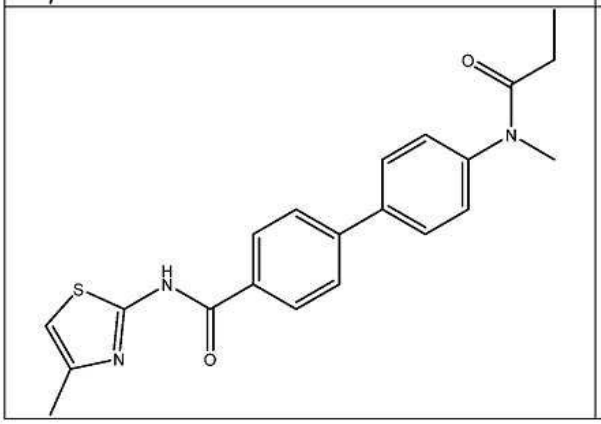
[0550]

	I-T401
	I-T402
	I-T403
	I-T404

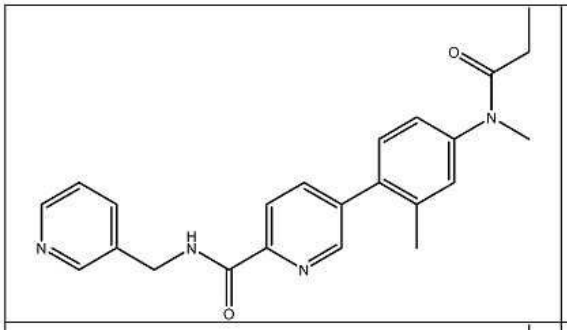
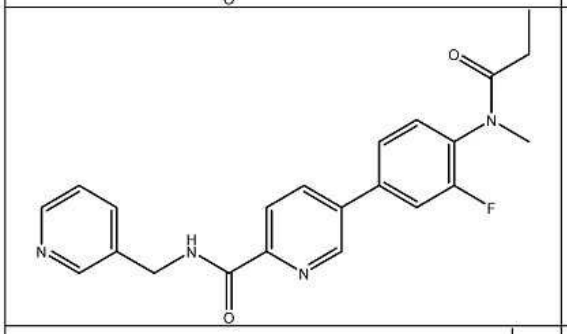
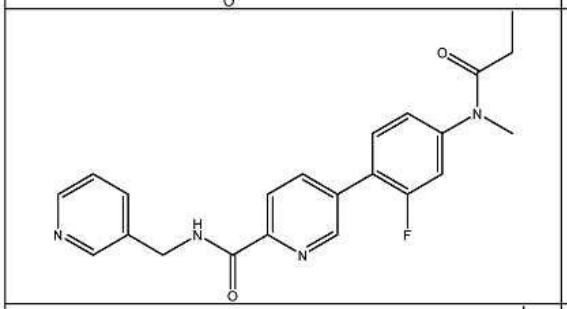
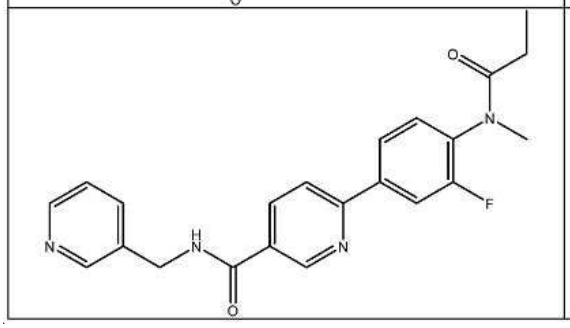
[0551]

	I-T405 (I-281)
	I-T406
	I-T407

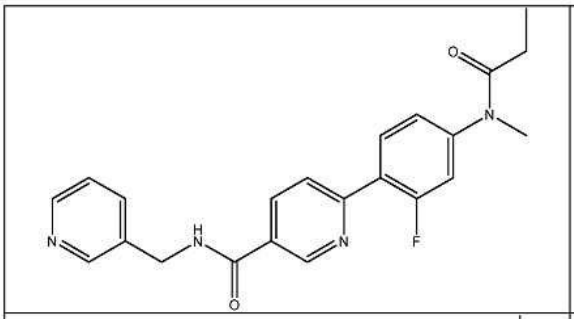
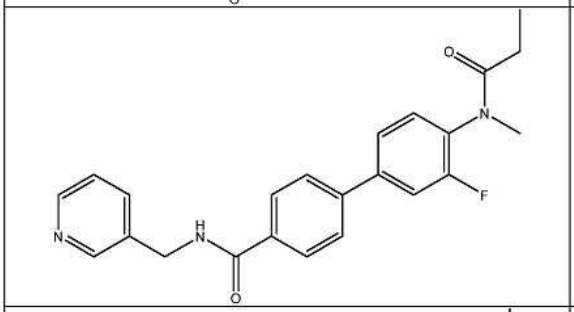
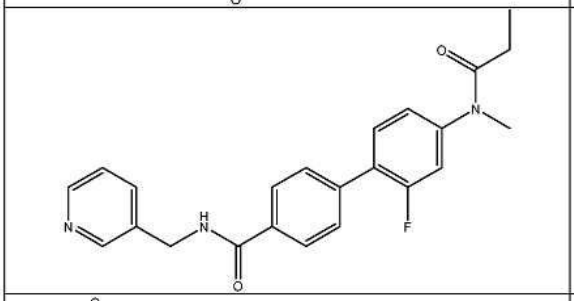
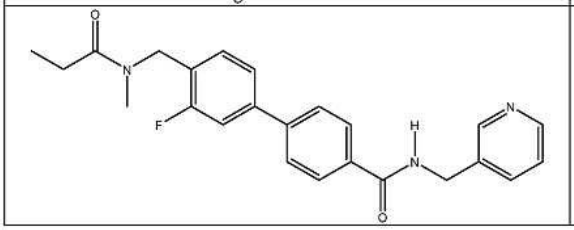
[0552]

	I-T408 (I-282)
	I-T409
	I-T410 (I-283)

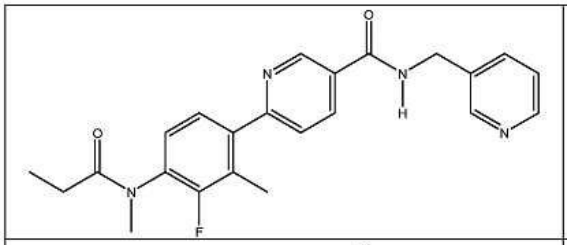
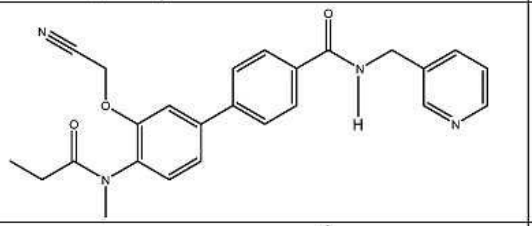
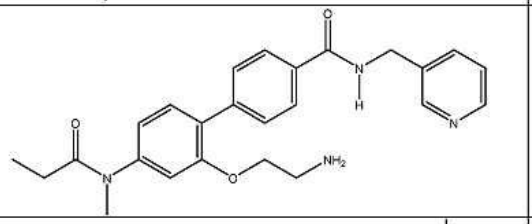
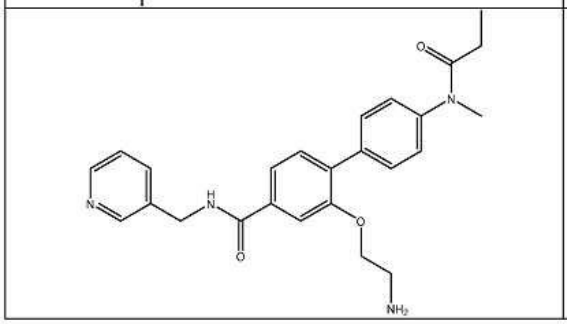
[0553]

	I-T411
	I-284
	I-296
	I-T418

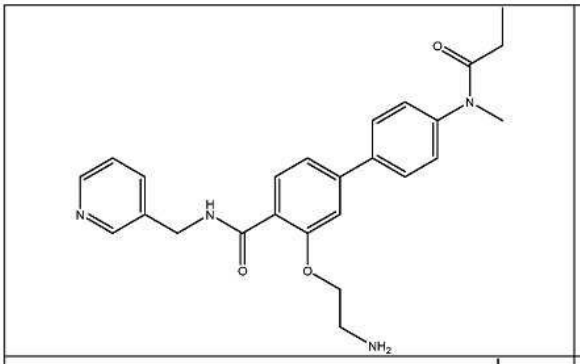
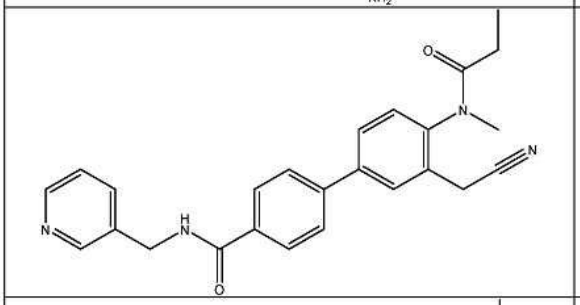
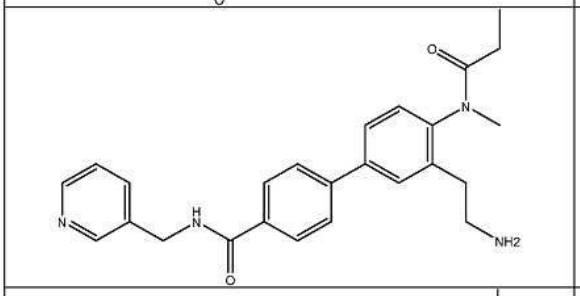
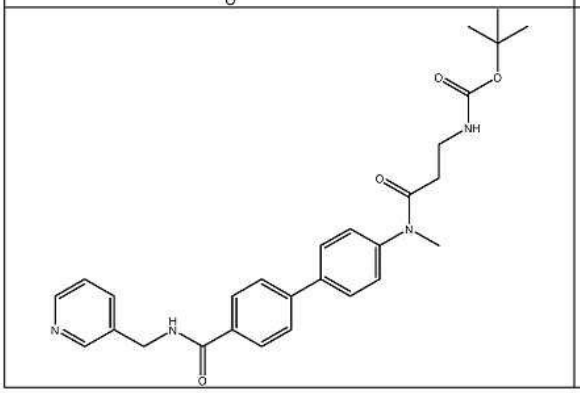
[0554]

	I-T419
	I-T420
	I-T421
	I-285

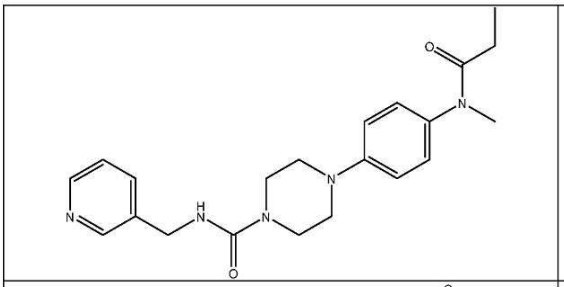
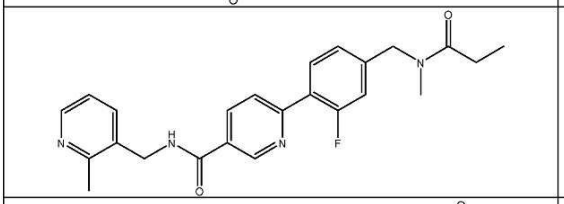
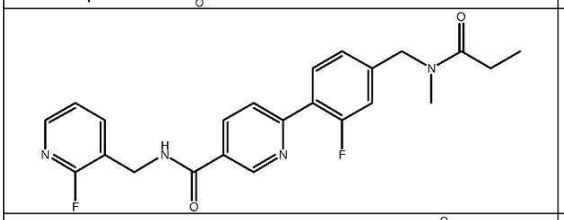
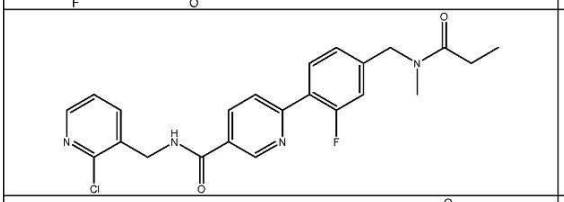
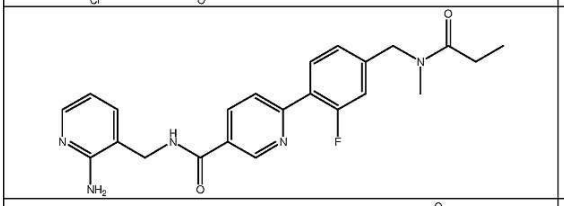
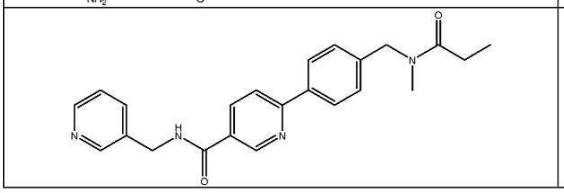
[0555]

	I-T428
	I-T429
	I-T432
	I-T434

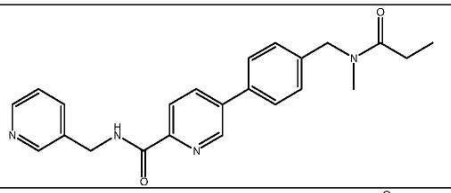
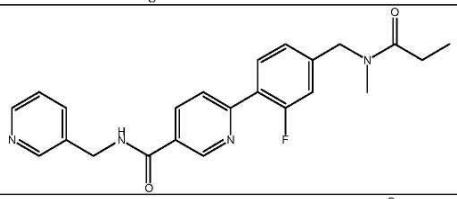
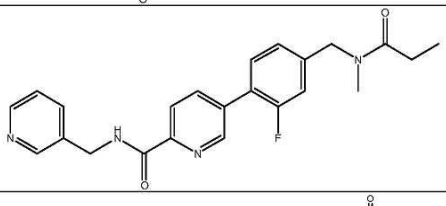
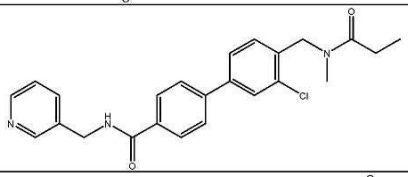
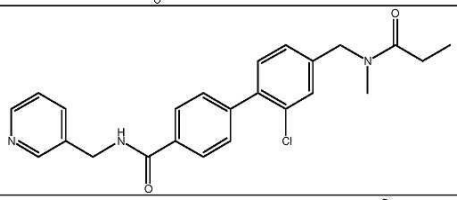
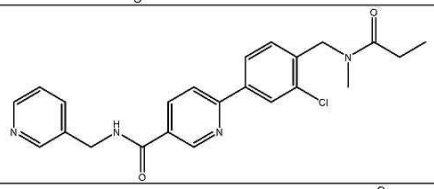
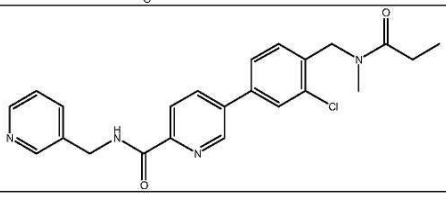
[0556]

	I-T435
	I-T445
	I-T446
	I-T448

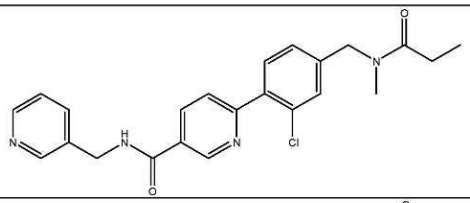
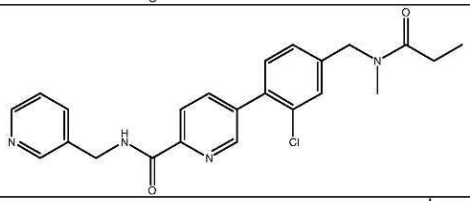
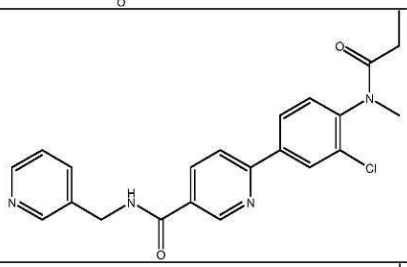
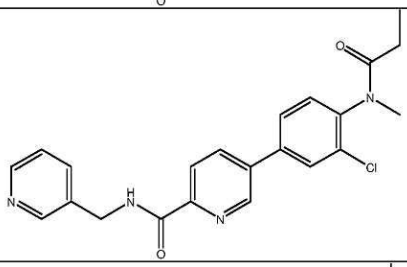
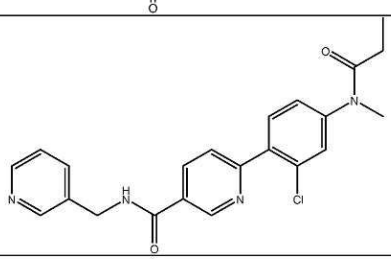
[0557]

	I-T456
	I-T1702A
	I-T1703A
	I-T1704A
	I-T1705A
	I-T1779

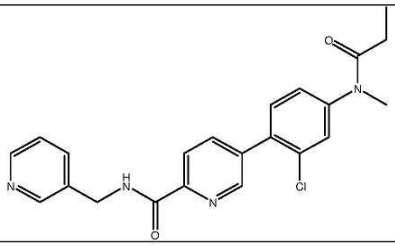
[0558]

	I-T1780
	I-T1781
	I-T1782
	I-T1783
	I-T1784
	I-T1785
	I-T1786

[0559]

	I-T1787
	I-T1788
	I-T1789
	I-T1790
	I-T1791

[0560]

	I-T1792

[0561] *조성물 및 키트*

[0562] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물, 및 부형제(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 부형제)를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 제공한다. 특정 실시형태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 특정 실시형태에서, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0563] 본 명세서에 기재된 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물을 부형제에 운반하는 단계를 포함하고, 1종 이상의 제제 또는 부속 성분, 및 이어서, 필요하다면 그리고/또는 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다회-용량 단위로 성형 및/또는 패키징하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 제제는 약제학적 제제이다.

[0564] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그의 형태이다.

[0565] 조성물은 대량으로, 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로 제조되고/되거나, 패키징되고/되거나 판매될 수 있다. "단위 용량"은 사전 결정된 양의 제제를 포함하는 조성물의 별개의 양이다. 제제의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 제제의 투약량 및/또는 이러한 투약량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 투약량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.

[0566] 본 명세서에 기재된 조성물 중의 본 개시내용의 화합물, 부형제, 제제 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적 양은 치료하는 대상체의 신원, 크기 및/또는 병태에 따라 그리고 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라 다를 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w) 제제를 포함할 수 있다.

[0567] 제공된 조성물의 제조에서 사용되는 부형제 및 부속 성분은 비활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제 및 부속 성분, 예컨대 코코아 버터, 페길화된(PEGylated) 지질, 인지질, 좌약 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 방향제가 또한 조성물에 제공될 수 있다.

[0568] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산2칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨, 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 솔비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말 당, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0569] 예시적인 과립제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 글리콜산나트륨 전분, 점토, 알긴산, 구아검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스펀지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교된 폴리(비닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 카복시메틸나트륨 전분(글리콜산나트륨 전분), 카복시메틸 셀룰로스, 가교된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스멜로스), 메틸셀룰로스, 전호화 전분(전분 1500), 미정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄(비검(Veegum)), 라우릴 황산나트륨, 4차 암모늄 화합물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0570] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제(예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트래거캔스, 진두발, 잔탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드 점토(예를 들어, 벤토나이트(규산알루미늄) 및 비검(규산마그네슘 알루미늄)), 장쇄 아미노산유도체, 고분자량 알코올(예를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트라이아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 다이스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카보머(예를 들어, 카복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 솔비탄 지방산 에스터(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트(Tween® 20), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노스테아레이트(Tween® 60), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트(Tween® 80), 솔비탄 모노팔미테이트(Span® 40), 솔비탄 모노스테아레이트(Span® 60), 솔비탄 트라이스테아레이트(Span® 65), 글리세릴 모노올리에이트, 솔비탄 모노올리에이트(Span® 80), 폴리옥시에틸렌 에스터 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(Myrj® 45), 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리에톡실화된 피마자유, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨(Solutol)®), 수크로스 지방산 에스터, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스터 (예를 들어, 크레모포(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 에터, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터(Brij® 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올리에이트, 올레산나트륨, 올레산칼륨, 에틸 올리에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 라우릴 황산나트륨트, 플루로닉(Pluronic)® F-68, 폴록사머 P-188, 브로민화세트리모늄, 염화세틸피리디늄, 염화벤즈알코늄, 도큐세이트 나트륨, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0571] 예시적인 결합제는 전분(예를 들어, 옥수수전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당(예를 들어, 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 검(예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스(Irish moss)의 추출물, 파라마라(panwar) 검, 카티검, 약용식물 껍질의 점질물, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산마그네슘 알루미늄(비검®), 및 아라보갈락탄 목재), 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘염, 규산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알코올 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0572] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트제, 항균 보존제, 항진균 보존제, 항원충 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및 기타 보존제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시형태에서, 보존제는 킬레이트제이다.

[0573] 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코브산, 아스코빌 팔미테이트, 뷰틸화된 하이드록시아니솔, 뷰틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 황산나트륨을 포함한다.

[0574] 예시적인 킬레이트제는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염 및 수화물(예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산2나트륨, 에데트산3나트륨, 에데트산칼슘2나트륨, 에데트산2칼륨 등), 시트르산 및 이의 염 및 수화물(예를 들어, 시트르산 일수화물), 퓨마르산 및 이의 염 및 수화물, 말산 및 이의 염 및 수화물, 인산 및 이의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 이의 염 및 수화물을 포함한다. 예시적인 항균 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리마이드, 염화세틸피리디늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 클로로자일렌올, 크레솔, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미듀레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 질산페닐수은, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함한다.

[0575] 예시적인 항진균 보존제는 뷰틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 벤조산칼륨, 솔브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 솔브산을 포함한다.

[0576] 예시적인 알코올 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알코올을 포함한다.

[0577] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로텐, 시트르산, 아세트산, 데하이드로아세트산, 아스코브산, 솔브산 및 피트산을 포함한다.

[0578] 기타 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 디페록심 메실레이트, 세트리마이드, 뷰틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 뷰틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 라우릴 황산나트륨(SLS), 라우릴 에터 황산나트륨(SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리던트(Glydant)® 플러스, 페노닙(Phenonip)®, 메틸파라벤, 게르몰(Germall)® 115, 게르마벤(Germaben)® II, 네오론(Neolone)®, 카톤(Kathon)® 및 육실(Euxyl)®을 포함한다.

[0579] 예시적인 완충제는 시트르산염 완충제 용액, 아세트산염 완충제 용액, 인산염 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레불린산칼슘, 펜탄산, 2염기성 인산칼슘, 인산, 3염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루코산칼륨, 칼륨 혼합물, 2염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 2염기성 인산나트륨, 1염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알류미늄, 알긴산, 무 발열원수, 등장 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0580] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베헤네이트, 수소화된 식물성유, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 라우릴 황산마그네슘, 라우릴 황산나트륨 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0581] 예시적인 천연 오일은 아몬드, 살구씨, 아보카도, 바바수, 베르가못, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 캐모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구간유, 커피, 옥수수, 목화씨, 에뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 제라니올, 조롱박, 포도씨, 헤이즐넛, 히솝, 아이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라벤딘, 라벤드, 레몬, 메이창, 마카데미아 넛, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 육두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 라피, 야자나무, 팜커넬, 피치커넬, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 백단, 애기동맥, 세이보리, 산자나무, 참깨, 쉬어버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 동백나무, 베티베르풀, 호두 및 밀 배아유를 포함한다. 예시적인 합성유는 뷰틸 스테아레이트, 카프릴릭 트라이글리세라이드, 카프릭 트라이글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 아이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘유, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0582] 특정 실시형태에서, 조성물은 추가로 제제를 포함하고, 상기 제제를 (예를 들어, 대상체 또는 세포에) 전달하는 데 유용하다. 특정 실시형태에서, 조성물은 질환의 치료가 필요한 대상체에서 질환을 치료하는 데 유용한 약제

학적 조성물이다. 특정 실시형태에서, 질환은 암이다. 특정 실시형태에서, 암은 결장직장암(예를 들어, 결장암 또는 직장암)이다. 특정 실시형태에서, 암은 위암이다. 특정 실시형태에서, 암은 위장관 기질 종양이다. 특정 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어, 난소 선암종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어, 소세포 폐암)이다. 특정 실시형태에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 특정 실시형태에서, 암은 유방암이다. 특정 실시형태에서, 암은 췌장암(예를 들어, 췌장 암종 또는 췌장 선암종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 고환암이다. 특정 실시형태에서, 암은 간암이다. 특정 실시형태에서, 암은 자궁내막암(예를 들어, 자궁암)이다. 특정 실시형태에서, 암은 림프종, 예컨대 비호지킨 림프종(예를 들어, B-세포 비호지킨 림프종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 B-세포 림프종(예를 들어, 버킷 B-세포 림프종, 거대 B-세포 림프종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 T-세포 림프종이다. 특정 실시형태에서, 암은 버킷 림프종(예를 들어, 버킷 B-세포 림프종)이다. 특정 실시형태에서, 암은 거대 세포 면역모세포성 림프종이다. 특정 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 특정 실시형태에서, 암은 급성 단핵구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병(예를 들어, B-세포 급성 림프구성 백혈병)이다. 특정 실시형태에서, 암은 급성 림프아구성 백혈병(예를 들어, B-세포 급성 림프아구성 백혈병 또는 T-세포 급성 림프아구성 백혈병)이다. 특정 실시형태에서, 암은 다발성 골수종(예를 들어, B-세포 골수종)이다.

[0583] 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 1종 이상의 추가적인 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 제제는 유기 분자이다. 특정 실시형태에서, 제제는 무기 분자이다. 특정 실시형태에서, 제제는 표적화제이다. 특정 실시형태에서, 제제는 동위원소 표지된 화학적 화합물이다. 특정 실시형태에서, 제제는 생물가공(bioprocessing)에서 유용한 제제이다. 특정 실시형태에서, 제제는 약제학적 제제(예를 들어, 치료적 및/또는 예방적 활성제)이다. 약제학적 제제는 치료적 활성제를 포함한다. 약제학적 제제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 약제학적 제제는 작은 유기 분자, 예컨대 약물 화합물(예를 들어, 미국연방규정집(CFR)에 제공되는 바와 같은 미식품의약국에 의해 인간 또는 수의학적 용도로 승인된 화합물), 펩타이드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당, 다당류, 핵단백질, 뮤코단백질, 리포단백질, 합성 폴리펩타이드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민, 백신, 면역학적 제제 및 세포를 포함한다.

[0584] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 개시내용의 화합물은 조성물에서 유효량으로 제공된다. 특정 실시형태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시형태에서, 유효량은 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 데 유효한 양이다. 특정 실시형태에서, 유효량은 대상체 또는 세포에서의 전이에 필요한 신호전달 경로를 저해하는 데 유효한 양이다.

[0585] 특정 실시형태에서, 세포는 시험관내이다. 특정 실시형태에서, 세포는 생체외이다.

[0586] 조성물은 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투약 형태로 제형화될 수 있고, 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 제제에 추가로, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-뷰틸렌 글리콜, 다이메틸폼아마이드, 오일(예를 들어, 목화씨, 대지콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 비활성 희석제 외에, 경구 조성물은 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 가용화제, 예컨대 크레모퍼(Cremophor)®, 알코올, 오일, 변형 오일, 글리콜, 폴리솔베이트, 사이클로덱스트린, 중합체 및 이들의 혼합물과 혼합된다.

[0587] 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서, 예를 들어, 1,3-부탄다이올에서 용액으로서의 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에 물, 링거 용액, U.S.P., 및 등장 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이-글리세라이드를 포함하는 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산은 주사 가능한 제제로서 사용된다.

[0588] 주사 가능한 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에서 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수

있다.

[0589] 본 개시내용의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 이의 해리 속도에 따르며, 이는 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따를 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 화합물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0590] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 전형적으로 본 명세서에 기재된 조성물을 적합한 비자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌약, 또는 주위 온도에서 고체이지만 신체 온도에서 액체이고, 따라서 직장 또는 질강에서 용해되며 본 개시내용의 화합물을 방출하는 좌약 왁스이다.

[0591] 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함하는 경구 투여용 고체 투약 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 투약 형태에서, 본 개시내용의 화합물은 적어도 하나의 비활성, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산2칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리딘온, 수크로스, 및 아카시아, (c) 습윤제, 예컨대 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 가속화제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 투약 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0592] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제를 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 코팅 및 껍질, 예컨대 장용 코팅 및 약학 분야에 잘 공지된 다른 코팅을 갖는 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 투약 형태가 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들이 본 개시내용의 화합물을 단지 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 방출시키는 조성물을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제를 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0593] 본 개시내용의 화합물은 상기 언급한 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태로 될 수 있다. 코팅 및 껍질, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 잘 공지된 다른 코팅을 갖는 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립의 고체 투약 형태가 제조될 수 있다. 이러한 고체 투약 형태에서, 본 개시내용의 화합물은 적어도 1종의 비활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투약 형태는 정상 실행에서와 같이, 비활성 희석제 이외의 추가적인 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 기타 정제화 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 투약 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들이 본 개시내용의 화합물을 단지 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 방출시키는 조성물을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0594] 본 명세서에 기재된 조성물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 화합물은 멸균 조건하에서 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및/또는 임의의 필요한 보존제 및/또는 필요할 수 있는 경우에 완충제와 혼합된다.

[0595] 본 명세서에 기재된 진파내 조성물을 전달하기 위한 적합한 장치는 짧은 바늘의 장치를 포함한다. 진피내 조성물은 피부 내로 바늘의 유효 침투 길이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 통상적인 주사기를 진피내 투여의 고전적 망투 검사(mantoux) 방법에서 사용될 수 있다. 액체 제트 주사기를 통해 그리고/또는 각질층을 뚫고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 바늘을 통해 진피에 액체 제형을 전달하는 제트 주사 장치가 적합하다. 피부의 외부층을 통해 진피까지 분말 형태로 중합체를 가속화하는 압축 가스를 사용하는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적합하다.

[0596] 국소 투여에 적합한 제형은 액체 및/또는 반-액체 제제, 예컨대 리니멘트, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀션, 예컨대 크림, 연고 및/또는 페이스트 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함한다. 국소적으로 투여 가능한 제형은, 예를 들어, 본 개시내용의 약 1% 내지 약 100%(w/w)의 화합물일 수 있지만, 본 개시내용의 화합물의 농도는 용매에서 본 개시내용의 화합물의 용해도 제한만큼 높을 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 본 명세서에 기재된 추가적인 성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0597] 본 명세서에 기재된 조성물은 구강을 통해 폐 투여에 적합한 제형으로 제조되고/되거나, 패키지되고/되거나 판매될 수 있다. 이러한 제형은 본 개시내용의 화합물을 포함하는 건조 입자를 포함할 수 있다. 분말을 분산시키기 위해 추진제의 스트림이 향할 수 있는 건조 분말 저장소를 이용하여 그리고/또는 밀봉 용기에서 저비등 추진제에 용해되고/되거나 현탁된 제제를 포함하는 장치와 같은 자기-추진 용매/분말 제공 용기를 이용하여 이러한 조성물은 투여를 위한 편리한 건조 분말의 형태이다. 건조 분말 조성물은 고체 미세 분말 희석제, 예컨대 당을 포함할 수 있고, 단위 용량 형태로 편리하게 제공될 수 있다.

[0598] 저비등 추진제는 일반적으로 대기압에서 비등점이 65°F 미만인 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50 내지 99.9%(w/w)를 구성하고, 본 개시내용의 화합물은 조성물의 0.1 내지 100%(w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가로 추가적인 성분, 예컨대 액체 비이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

[0599] 폐 전달을 위해 제형화된 본 명세서에 기재된 조성물은 용액 및/또는 현탁액의 점적 형태로 본 개시내용의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 제형은 제조되고/되거나, 패키징하고/하거나 수성으로서 판매되고/되거나, 선택적으로 멸균인, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 알코올 용액 및/또는 현탁액을 희석시킬 수 있고, 임의의 연무요법(nebulization) 및/또는 원자화 장치를 이용하여 편리하게 투여될 수 있다. 이러한 제형은 향미제, 예컨대 사카린 나트륨, 휘발성 오일, 완충제, 계면활성제 및/또는 보존제, 예컨대 메틸하이드록시벤조에이트를 포함하는 1종 이상의 추가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0600] 폐 전달에 유용한 본 명세서에 기재된 제형은 약제학적 본 명세서에 기재된 조성물의 비강내 전달에 유용하다. 비강내 투여에 적합한 다른 제형은 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조질의 분말이다. 이러한 제형은 비공에 가깝게 넣은 분말 용기로부터 비강 통과를 통한 빠른 흡입에 의해 투여된다.

[0601] 비강 투여를 위한 제형은, 예를 들어, 약 0.1%(w/w)만큼 적은 본 개시내용의 화합물 내지 100%(w/w)만큼 많은 본 개시내용의 화합물을 포함할 수 있고, 본 명세서에 기재된 추가적인 성분 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 협측 투여를 위한 제형으로 제조되고/되거나 패키징되고/되거나 판매될 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어, 통상적인 방법을 이용하여 제조된 정제 및/또는 로젠지의 형태일 수 있고, 예를 들어, 0.1 내지 20%(w/w) 제제를 함유할 수 있으며, 나머지는 경구로 용해 가능하고/하거나 분해 가능한 조성물, 및 선택적으로, 본 명세서에 기재된 추가적인 성분 중 하나 이상을 포함한다. 대안적으로, 협측 투여를 위한 제형은 본 개시내용의 화합물을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화되고/되거나 원자화된 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다.

[0602] 본 명세서에 기재된 조성물은 눈 투여를 위한 제형으로 제조되고/되거나 패키징되고/되거나 판매될 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어, 수성 또는 유성 담체 또는 부형제에서 본 개시내용의 화합물의 0.1 내지 100%(w/w) 용액 및/또는 현탁액을 포함하는, 예를 들어, 점안액의 형태일 수 있다. 이러한 점적은 본 명세서에 기재된 완충제, 염 및/또는 1종 이상의 다른 추가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다. 다른 눈에 투여 가능한 유용한 제형은 미정질 형태로 그리고/또는 리포좀 제제로 본 개시내용의 화합물을 포함하는 것을 포함한다. 점이액 및/또는 점안액은 도한 본 개시내용의 범주 내인 것으로 상정된다.

[0603] 본 명세서에 제공된 조성물의 기재는 원칙적으로 인간에 대한 투여에 적합한 조성물에 관한 것이지만, 당업자는 이러한 조성물이 모든 부류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 다양한 동물에 대한 투여에 적합한 조성물을 제공하기 위해 인간에 대한 투여에 적합한 조성물의 변형은 잘 이해되며, 보통의 기술을 갖는 수의 약리학자는 보통의 실험에 의해 이러한 변형을 설계하고/하거나 수행할 수 있다.

[0604] 본 명세서에 제공된 조성물은 전형적으로 투여의 용이함 및 투약량의 균일함을 위한 투약 단위 형태로 제형화된다. 그러나, 본 명세서에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정된다는 것이 이해될 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료적 용량 수준은 치료 중인 암 및 암의 중증도; 사용되는 본 개시내용의 구체적 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별 및 식이요법; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 개시내용의 구체적 화합물의 배출

률; 치료의 지속기간; 사용되는 개시내용의 구체적 화합물과 조합한 또는 일치되어 사용되는 약물; 및 의학 분야에 잘 공지되어 있는 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다.

[0605] 본 명세서에 제공된 조성물은 장용(예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 척추강내, 피하, 뇌실내, 경피, 진피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림 및/또는 점적에 의함), 점막, 비강, 협측, 설하; 기관내 적하, 기관지 적하 및/또는 흡입; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸을 포함하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 구체적으로 상정되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여(예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 환부에 대한 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 본 개시내용의 화합물의 특성(예를 들어, 위장관 환경에서의 이의 안정성), 및/또는 대상체의 병태(예를 들어, 대상체가 경구 투여를 견딜 수 있는지의 여부)를 포함하는 다양한 인자에 따를 것이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 대상체의 눈에 대한 국소 투여에 적합하다.

[0606] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물의 투여는 다른 암 요법에 의한 치료의 적어도 1시간 전에 일어난다.

[0607] 조성물은 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 치료함에 있어서 그리고/또는 대상체 또는 세포에서 신호전달 경로를 저해함에 있어서 이들의 활성(예를 들어, 효험 및/또는 효능)을 개선시키고/시키거나, 생체 이용 가능성을 개선시키고/시키거나, 안전성을 개선시키고/시키거나, 약물 내성을 감소시키고/시키거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/시키거나, 배설을 저해하고/하거나 대상체 또는 세포에서 분포를 변형시키는 추가적인 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 또한 사용되는 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 개시내용의 화합물, 및 제제를 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물은 개시내용의 화합물 또는 제제 중 하나를 포함하지만, 둘 다 포함하는 것은 아닌 조성물에 존재하지 않는 상승 효과를 나타낸다.

[0608] 조성물은 조성물과 상이한 1종 이상의 추가적인 제제와 동시에, 전에 또는 후속적으로 투여될 수 있고, 예를 들어, 병용 요법으로서 유용할 수 있다. 각각의 추가적인 약제학적 제제는 해당 약제학적 제제에 대해 결정되는 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가적인 약제학적 제제는 또한 본 명세서에 기재된 개시내용의 화합물 또는 조성물과 서로 함께 투여될 수 있고/있거나 단일 용량으로 투여될 수 있거나 상이한 용량으로 별개로 투여될 수 있다. 요법에서 사용하는 특정 조합물은 본 명세서에 기재된 개시내용의 화합물과 추가적인 약제학적 제제(들)의 양립 가능성 및/또는 달성되어야 하는 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 병용되는 추가적인 약제학적 제제(들)는 이들이 개개로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 이용된다는 것이 예상된다. 일부 실시형태에서, 조성물에서 이용되는 수준은 개개로 이용되는 것보다 더 낮을 것이다.

[0609] 추가적인 약제학적 제제는 항-증식제, 항암제, 세포독성제, 항-혈관신생제, 항-염증제, 면역억제제, 항-박테리아제, 항-바이러스제, 심혈관제, 콜레스테롤-저해제, 항당뇨제, 항-알레르기제, 피임약 및 통증 경감제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 항-증식제이다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 항암제이다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 화학치료제이다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 항-바이러스제이다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 단백질 키나제의 결합제 또는 저해제이다. 특정 실시형태에서, 추가적인 약제학적 제제는 후성적 또는 전사 조절제(예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, 히스톤 탈아세틸라제 저해제(HDAC 저해제), 라이신 메틸트랜스퍼라제 저해제), 항유사분열 약물(예를 들어, 탁산 및 빈카 알칼로이드), 호르몬 수용체 조절제(예를 들어, 에스트로겐 수용체 조절제 및 안드로겐 수용체 조절제), 세포 신호전달 경로 저해제(예를 들어, 타이로신 단백질 키나제 저해제), 단백질 안정성의 조절제(예를 들어, 프로테아좀 저해제), Hsp90 저해제, 글루코코티코이드, 올-트랜스(all-trans) 레티노산 및 분화를 촉진시키는 기타 제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 개시내용의 화합물 또는 약제학적 조성물은 수술, 방사선 요법, 이식(예를 들어, 줄기 세포 이식, 골수 이식), 면역요법 및 화학요법을 포함하는 항-암 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1종 이상의 추가적인 제제, 예컨대 한 가지 이상의 추가적인 암 요법과 동시에, 전에 또는 후속적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 한 가지 이상의 추가적인 암 요법은 면역요법을 포함한다. 일반적으로, 생물학적 요법으로도 불리는 면역요법은 암을 치료하기 위해 대상체의 자연적 방어를 촉진시키는 암 치료 유형이다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 대상체에 의해 생물학적으로 생산된 화합물을 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 대상체에 의해 생물학적으로 생산되지 않은 화합물을 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 대상체로부터 유래된 세포를 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 대상체로부터 유래되지 않은 세포를 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 대상체가 아닌 유기체에 의해 생물학적으로 생산된 화합물을 이용한다. 특정 실

시형태에서, 면역요법은 대상체가 아닌 유기체에 의해 생물학적으로 생산된 세포를 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 화합물 또는 대상체로부터 유래된 세포에 대한 적어도 하나의 화학적 변형을 포함한다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 화합물 또는 대상체로부터 유래되지 않은 세포에 대한 적어도 하나의 화학적 변형을 포함한다.

[0610] 일부 실시형태에서, 면역요법은 다음의 단계 중 하나 이상을 수반할 수 있다: 암세포 성장을 방지하거나 저해하는 단계; 신체의 다른 부분으로 암이 확산되는 것을 방지하는 단계; 및 암세포를 사멸시키는 면역계의 능력 및 활성을 개선시키는 단계. 면역요법의 비제한적 예는 단클론성 항체, 관문 저해제, 비-특이적 면역요법, 종양 용해성 바이러스 요법, T 세포 요법 및 암 백신을 포함한다.

[0611] 특정 실시형태에서, 면역요법은 단클론성 항체를 이용한다. 일부 실시형태에서, 단클론성 항체는 암 세포 상의 비정상 단백질을 표적화(이에 결합)하고/하거나 차단한다.

[0612] 특정 실시형태에서, 면역요법은 관문 저해제를 이용한다. 특정 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 단클론성 항체이다. 면역 관문은 면역 항상성을 유지하고 자가면역을 방지하는 것에 의한 면역 활성화 조절자이다. 암세포에서, 면역 관문 메커니즘은 종종 발생기 항암 면역 반응을 억제하도록 활성화된다. 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-1(세포예정사 단백질 1)의 저해제이다. 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-L1(예정사-리간드 1)의 저해제이다. 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 CTLA-4(세포독성 T-림프구-관련 단백질 4)의 저해제이다. 면역 관문 저해제의 예는 이필리무맙(여보이(Yervoy)), 니볼루맙(옵디보(Opdivo)), 펨브롤리주맙(키트루다(Keytruda)), 아테졸리주맙(티센트릭(Tecentriq)), 아벨루맙(바벤시오(Bavencio)) 및 두발루맙(임핀지(Imfinzi))를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0613] 특정 실시형태에서, 면역요법은 비특이적 면역요법(예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨)이다. 특정 실시형태에서, 면역요법은 종양 용해성 바이러스 요법이다.

[0614] 특정 실시형태에서, 면역요법은 T 세포 요법이다. 일부 실시형태에서, T 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법이다.

[0615] 특정 실시형태에서, 면역요법은 항암 백신이다.

[0616] 항암제는 생체치료적 항암제뿐만 아니라 화학치료제를 포괄한다. 예시적인 생체치료적 항암제는 인터페론, 사이토카인(예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α, 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 단클론성 혈청요법, 면역자극제 및/또는 면역조절제(예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예를 들어, GM-CSF) 및 항체(예를 들어, 허셉티(Herceptin)(트라스투주맙), T-DM1, 아바스틴(AVASTIN)(베바시주맙), 얼비툭스(ERBITUX)(세툭시맙), 벡티빅스(Vectibix)(파니투무맙), 리툭산(Rituxan)(리툭시맙), 벡사르(Bexxar)(토시투모맙))을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 화학치료제는 항-에스트로겐(예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜 및 메게스트롤), LHRH 작용제(예를 들어, 고세렐린 및 류플롤라이드), 항-안드로겐(예를 들어, 플루타마이드 및 비칼루타마이드), 광역학요법(예를 들어, 베르토포핀(BPD-MA), 프탈로사이아닌, 광민감제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스터드(예를 들어, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 트로포스파마이드, 클로람부실, 에스트라무스틴, 및 멜팔란), 나이트로소유레아(예를 들어, 카무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬설포네이트(예를 들어, 부설판 및 트레오설판), 트라이아젠(예를 들어, 다카바진, 테모졸로마이드), 백금 함유 화합물(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈), 탁소이드(예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 동등물) 도코사헥산산 결합-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루멕스, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화 프로드러그(TAP) ANG1005(파클리탁셀의 3개의 분자에 결합된 안지오펩(Angiopep)-2), 파클리탁셀-EC-1(erbB2-인식 펩타이드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코스-접합된 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 석시네이트; 도세탁셀, 탁솔), 에피포도필린(예를 들어, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄토테신, 캄토이리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항-대사물질, DHFR 저해제(예를 들어, 메토트렉세이트, 다이클로로메토트렉세이트, 트라이메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소효소 저해제(예를 들어, 마이코페놀산, 티아조퓨린, 리바비린 및 EICAR), 리보뉴클레오타이드 환원효소 저해제(예를 들어, 하이드록시유레아 및 데페록사민), 유라실 유사체(예를 들어, 5-플루오로유라실(5-FU), 플록수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-유라실, 카펙시타빈), 사이토신 유사체(예를 들어, 사이타라빈(ara C), 사이토신 아라비노사이드 및 플루다라빈), 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토퓨린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예를 들어, EB 1089, CB 1093 및 KH 1060), 아이소프렌일화 저해제(예를 들어, 로바스타틴), 도파민성 신경독소(예를 들어, 1-

메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 저해제(예를 들어, 스타우로스포린), 악티노마이신(예를 들어, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예를 들어, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 페길화된 리포좀 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미톡산트론), MDR 저해제(예를 들어, 베라팜일), Ca^{2+} ATPase 저해제(예를 들어, 타프시가르긴), 이마티닙, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 타이로신 키나제 저해제(예를 들어, 악시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(레센틴(RECENTIN)™, AZD2171), 다사티닙(스프리셀(SPRYCEL)®, BMS-354825), 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(이레사(IRESSA)®), 이마티닙(글리벡(Gleevec)®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙(타이커브(TYKERB)®, 타이버브(TYVERB)®), 레스타우르티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(타시그나(TASIGNA)®), 세막사닙(세막시닙, SU5416), 수니티닙(수텐트(SUTENT)®, SU11248), 토세라닙(팔라디아(PALLADIA)®), 반데타닙(작티마(ZACTIMA)®, ZD6474), 반탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙(허셉틴(HERCEPTIN)®), 베바시주맙(아바스틴(AVASTIN)®), 리툭시맙(리툭산(RITUXAN)®), 세툭시맙(얼비툭스®), 파니투무맙(벡티빅스(VECTIBIX)®), 라니비주맙(루센티스(Lucentis)®), 닐로티닙(타시그나(TASIGNA)®), 소라페닙(넥사바르(NEXAVAR)®), 에베롤리무스(아피니토르(AFINITOR)®), 알렘투주맙(캄파스(CAMPATH)®), 겜투주맙 오조가미신(마일로타그(MYLOTARG)®), 템시롤리무스(토리셀(TORISEL)®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토복(TOVOK)™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(바가테프(VARGATEF)®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조밉(벨케이드(Velcade))), mTOR 저해제(예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573(아리아드(Ariad)), AZD8055(아스트라제네카(AstraZeneca)), BEZ235(노바티스(Novartis)), BGT226(노바티스), XL765(사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502(화이자(Pfizer)), GDC0980(제넨테크(Genetech)), SF1126(세마포에(Semafoe)) 및 OSI-027(OSI)), 오블리머센, 겜시타빈, 카미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 프로카비진, 프레드니솔론, 덱사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카바진, 다이스코더몰라이드, 카미노마이신, 아미노프테린 및 헥사메틸 멜라민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0617] 일부 실시형태에서, 조성물은 물에서 실질적으로 가용성(예를 들어, 친수성)이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 물에서 실질적으로 불용성(예를 들어, 소수성)이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 물에서 실질적으로 불용성이고, 본 개시내용의 화합물 1부를 용해시키기 위해 약 10,000부 초과의 물이 필요하다.

[0618] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 1 내지 약 100%(예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%)이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 50% 미만, 예를 들어, 약 40% 미만, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만 또는 약 10% 미만이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 또는 약 5% 내지 약 20%이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 5% 내지 90%이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 5% 내지 약 75%이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성은 약 5% 내지 약 50%이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물의 백분율은 약 10% 내지 약 25%이다.

[0619] 일부 실시형태에서, 조성물에 존재하는 본 개시내용의 화합물의 총량은 조성물의 총 크기 또는 중량의 약 1% 초과(예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30% 이상)이다. 일부 실시형태에서, 조성물에 존재하는 본 개시내용의 화합물의 총량은 조성물의 총 크기 또는 중량의 약 10% 초과(예를 들어, 약 12%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30% 이상)이다.

[0620] 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 명세서에 개시된 조성물은 표적 세포(예를 들어, 암 또는 섬유증 세포; 저산소 환경과 연관된 세포)에 대한 본 개시내용의 화합물의 국소화 및/또는 방출(예를 들어, 우선적인 방출)의 증가, 또는 본 개시내용의 화합물의 반감기 증가 중 하나 이상에 의해 본 개시내용의 화합물의 효율을

개선시키고, 그에 따라 표적 부위(예를 들어, 종양 또는 간(예를 들어, 간경변 세포)에서 본 개시내용의 유의하게 더 다량의 방출 화합물을 야기할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 조성물은 유리 화합물보다 더 치료적으로 유효할 수 있고(예를 들어, 표적 조직에서의 향상된 약물 흡수로 인함) 그리고/또는, 예를 들어, 얻어진 약물 농도를 표적 조직에서 실질적으로 손상시키는 일 없이 본 개시내용의 화합물의 치료적 용량을 낮추는 것을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 유리 형태의 화합물의 전신 투여와 연관된 유해 효과를 감소시킬 수 있다.

[0621] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 목적하는 효과(예를 들어, 목적하는 치료 효과)를 갖기 위해 유리 형태의 상기 화합물의 용량 또는 양보다 적은 용량으로 조성물에 혼입된다. 특정 실시형태에서, 조성물은 유리 화합물에 비해, 본 개시내용의 화합물이 필요한 조직 또는 세포에 전달되는 본 개시내용의 화합물의 양을 증가시키고, 비-표적 조직 또는 세포에 노출되는 본 개시내용의 화합물의 양을 감소시킨다.

[0622] 다른 양상에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 개시내용의 화합물; 또는 약제학적 조성물; 및 본 개시내용의 화합물 또는 약제학적 조성물을 이용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0623] 특정 실시형태에서, 키트의 설명서는 또한 미국 식품 의약국(FDA)과 같은 규제 기관에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 키트에 포함되는 정보는 처방 정보이다. 특정 실시형태에서, 키트 및 설명서는 본 개시내용의 화합물의 전달을 제공한다. 특정 실시형태에서, 키트 및 설명서는 조성물의 전달을 제공한다. 특정 실시형태에서, 키트 및 설명서는 암 치료가 필요한 대상체에서의 암 치료를 제공한다. 특정 실시형태에서, 키트 및 설명서는 대상체 또는 세포에서 신호전달 경로 저해를 제공한다.

[0624] *치료 및 예방 방법 및 용도*

[0625] 본 발명의 일부 양상은 치료가 필요한 대상체에 대한 투여를 위한 방법, 용도, 조성물 및 키트에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)을 갖거나, 갖는 것을 의심되거나, 발생될 위험에 있는 대상체이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "대상체", "개체" 및 "환자"는 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 닭, 설치류 또는 영장류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 포유류 대상체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체, 예컨대 환자이다. 인간 대상체는 소아 또는 성인 대상체일 수 있다.

[0626] 본 명세서에서 사용되는 "치료하는"은 개선시키거나, 치유하거나, 악화되는 것을 방지하거나, 진행 속도를 늦추거나, 장애가 재발생되는 것을 방지하거나(즉, 재발을 방지하거나) 또는 전이를 방지하거나 전이 속도를 늦추는 것을 포함한다. 유효량의 조성물은 치료적 효과를 야기하는 조성물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법 또는 용도에서, 유효량의 화학치료제는 항암 효과를 제공하는, 예컨대 암 세포의 증식을 감소시키거나 방지하거나, 또는 암 세포에 대해 세포독성인 임의의 양이다.

[0627] 본 명세서에 개시된 방법 및 용도는 증식성 질환을 갖는 대상체에게 임의의 개시내용의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 증식성 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 증식성 질환은 양성 신생물이다.

[0628] 본 명세서에 개시된 방법 및 용도는 암을 갖거나 암을 가질 위험에 있는 대상체에게 임의의 개시내용의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 암은 암 줄기 세포의 존재를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 암은 줄기 세포를 포함하거나, 수반하거나 또는 연관된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암 요법(예를 들어, 화학치료, 면역치료, 수술, 방사선)을 받았거나 현재 받고 있다. 대상체가 질환 또는 장애, 예컨대 암을 가질 "위험에" 있는지의 여부는 숙련된 실행자에 의해 결정될 수 있다.

[0629] 특정 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 결장직장암은 결장 또는 직장에서 시작되는 암이다. 이들 암은 또한 암이 시작되는지에 따라서, 결장암 또는 직장암으로 지칭될 수 있다. 결장암 및 직장암은 종종 몇몇 공유되 특징으로 인해 함께 그룹화된다. 대부분의 결장직장 암은 결장 또는 직장의 내벽 상에서 성장하기 시작한다. 결장직장암(CRC) 서브타이핑 컨소시엄은 유전자 발현 데이터에 기반하여 6개의 독립적 분자 분류 시스템을 공통 분자 서브타입(Consensus Molecular Subtype: CMS)으로 알려진 4가지 별개의 그룹이 있는 단일 공통 시스템으로 통합하였다. CMS가 결정되었고, 후성적, 전사체적, 미세환경, 유전자, 예후 및 임상 특징과 상관관계가 있었다. CMS1 서브타입은 면역원성이며, 초돌연변이된다. CMS2 종양은 WNT-β카테닌 경로에 의해 활성화되고, 일반적으로 더 높은 전반적 생존율과 연관된다. CMS3은 대사 암 표현형을 특징으로 한다. CMS4 암은 가장 낮은 생존율과 연관되며, 강한 기질 유전자 서명을 가진다. 분자 서브타입 CMS2 및 CMS4는 가장 높은 배아 신호전달 수준을 나

타낸다.[11]

[0630] 특정 실시형태에서, 암은 위암이다. 위암은 위에서 시작되는 암이다. 위암은 다년에 걸쳐 서서히 진행되는 경향이 있다. 진짜 암이 발생되기 전에, 위의 내벽(점막)에서 종종 전암성 변화가 일어난다. 이들 초기 변화는 증상을 거의 야기하지 않으며, 따라서 종종 검출되지 않는다. 위암의 유형은 선암종, 림프종, 위장관 기질 종양(GIST), 카르시노이드 종양, 편평 세포 암종, 소세포 암종 및 평활근육종을 포함한다. 암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas: TCGA) 프로젝트는 최근에 위암의 4가지 분자 서브타입을 포함시키지 않았다: 엡스타인-바르 바이러스(EBV), 반복서열 불안정성(microsatellite instability: MSI), 게놈 안정성(genomically stable: GS), 및 염색체 불안정성(chromosomal instability: CIN). GS(게놈 안정성) 및 CIN(염색체 불안정성) 분자 서브타입은 위암 서브타입에 걸친 유전자 발현 패턴의 종합적 분석에 의해 측정할 때, 가장 높은 수준의 배아 신호전달을 나타낸다.[12,13]

[0631] 특정 실시형태에서, 대상체는 추가적인 요법이 투여되었다. 특정 실시형태에서, 대상체는 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여 전에, 동시에 및/또는 후에) 추가적인 요법이 추가로 투여된다(공동-투여). 추가적인 요법은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물과 상이하다. 특정 실시형태에서, 추가적인 요법 단독은 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물과의 (예를 들어, 전에, 동시에 및/또는 후에) 공동 투여에 비해 비효과적이거나 또는 덜 효과적이다.

[0632] 유효량을 달성하는 데 필요할 본 개시내용의 화합물의 정확한 양은, 예를 들어, 대상체의 종, 연령 및 일반적 병태, 부작용 또는 장애의 중증도, 본 개시내용의 특정 화합물의 정체, 투여 방식 등에 따라서, 대상체마다 다를 것이다.

[0633] 유효량은 단일 용량(예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다회 용량(예를 들어, 다회 경구 용량)으로 포함될 수 있다. 특정 실시형태에서, 다회 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용될 때, 임의의 2회 용량의 다회 용량은 상이한 또는 실질적으로 동일한 양의 본 명세서에 기재된 제제를 포함한다.

[0634] 특정 실시형태에서, 다회 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용될 때, 대상체에게 다회 용량을 투여하거나 또는 조직 또는 세포에 다회 용량을 적용하는 빈도는 1일 3용량, 1일 2용량, 1일 1용량, 격일로 1용량, 3일마다 1용량, 1주에 1용량, 2주마다 1용량, 3주마다 1용량 또는 4주 또는 더 장기간에 1용량이다. 특정 실시형태에서, 다회 용량이 대상체에게 투여되거나 또는 조직 또는 세포에 적용될 때, 다회 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년 또는 대상체, 조직 또는 세포의 생애 동안이다. 특정 실시형태에서, 다회 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시형태에서, 다회 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 대상체, 조직 또는 세포의 생애 동안이다.

[0635] 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법 및 용도는 대상체의 특정 부위에서 목적하는 양(예를 들어, 치료적 유효량)의 화합물을 달성하기 위해 임의의 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 수반한다. 일부 실시형태에서, 방법 및 용도는 대상체의 종양 부위에서 목적하는 양(예를 들어, 치료적 유효량)의 화합물을 달성하기 위해 임의의 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 수반한다.

[0636] 투약량은 화합물의 목적하는 국소 수준을 달성하기 위해 적절하게 조절될 수 있다.

[0637] "용량" 및 "투약량"은 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 약 0.1㎍ 내지 1㎍, 0.001㎎ 내지 0.01㎎, 0.01㎎ 내지 0.1㎎, 0.1㎎ 내지 1㎎, 1㎎ 내지 3㎎, 3㎎ 내지 10㎎, 10㎎ 내지 30㎎, 30㎎ 내지 100㎎, 100㎎ 내지 300㎎, 300㎎ 내지 1,000㎎, 또는 1g 내지 10g (이들 숫자를 포함)의 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량은 독립적으로 1㎎ 내지 3㎎(1㎎과 3㎎을 포함)의 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량은 독립적으로 3㎎ 내지 10㎎(3㎎과 10㎎을 포함)의 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량은 독립적으로 10㎎ 내지 30㎎(10㎎과 30㎎을 포함)의 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량은 독립적으로 30㎎ 내지 100㎎(30㎎과 100㎎을 포함)의 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물을 포함한다.

[0638] 일부 실시형태에서, 대상체에게 본 명세서에 기재된 조성물 중 임의의 하나의 초회 용량 다음에 본 명세서에 기

재된 임의의 조성물의 1회 이상의 추가적인 용량이 투여된다. 일부 실시형태에서, 초회 용량은 1회 이상의 추가적인 용량에 비해 상이한 양의 임의의 본 명세서에 기재된 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 초기 용량은 1회 이상의 추가적인 용량에 비해 더 높은 용량(예를 들어, 임의의 하나 이상의 본 명세서에 기재된 화합물을 함유함)이다.

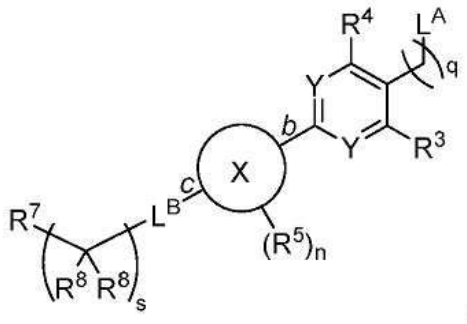
[0639] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용량 범위는 제공된 조성물의 성인에 대한 투여를 위한 가이드를 제공한다. 예를 들어, 아동 또는 청소년에게 투여될 양은 의학 실행자 또는 당업자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 더 낮거나 동일할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량은 체중이 70㎏인 성인 인간에 대한 용량이다.

[0640] 암을 치료함에 있어서의 효능은, 예를 들어, 하나 이상의 암세포의 성장, 복제, 증식, 전이 및/또는 유전자 발현 프로파일을 결정함으로써 결정될 수 있다. 따라서, 유효량은 임상의가 독물학적으로 용인 가능하고, 또한 효능있는 것으로 여기는 양이다.

[0641] 임의의 특정 이론으로 구속되는 일 없이, 본 명세서에 개시된 화합물은 배아 세포 및/또는 배아 세포의 특징을 나타내는 세포의 분화를 유도하는 것으로 생각된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 용도는 재생의료 또는 재생 요법이 필요한 대상체에게 유효량으로 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 기능장애 또는 손상된 세포, 조직 및/또는 기관의 하나 이상의 생물학적 기능을 회복하거나 개선시킬 필요가 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 조직 조작 및 기관 재생의 필요가 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 손상될 수 있는 세포, 조직 및/또는 기관을 재생하거나 분화시킨다. 일부 실시형태에서, 대상체는 뇌 손상(예를 들어, 뇌 조직 또는 세포에 대한 손상 또는 상해) 및/또는 중추 신경계에 대한 손상(예를 들어, 중추 신경계의 조직 또는 세포에 대한 손상 또는 상해)을 경험하였고, 상기 조직 또는 세포 회복의 필요가 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 심장 손상(예를 들어, 심장 조직 또는 세포에 대한 손상 또는 상해)을 경험하였고, 상기 조직 또는 세포 회복의 필요가 있다.

[0642] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물의 투여는 경구 투여, 정맥내 투여(예를 들어, 전신성 정맥내 주사), 비경구 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 점막 투여, 경피 투여, 진피내 투여, 질내 투여, 복강내 투여, 국소 투여, 비강 투여, 협측 투여, 설하 투여; 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 기관내 국부 투여, 및/또는 환부에 대한 직접 투여에 의한다.

[0643] 본 개시내용은 치료적 유효량의 하기 화학식 (0)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다:

[0644] 

(0),

[0645] 식 중:

[0646] L^A는 $-N(R^2)(L^1R^1)$ 또는 $-C(=O)NR^1R^2$이고;

[0647] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0648] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0649] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며;

[0650] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0651] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

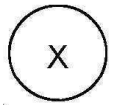
[0652] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0653] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원 또는 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

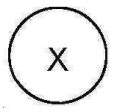
[0654] q는 0 또는 1이고;

[0655] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0656] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0657] 

는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제티딘일, -C≡C-, 또는  이며;

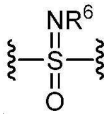
[0658] 

이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0659] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0660] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0661] L^B는 $-N(R^6)L^2-$, 또는 $-L^2N(R^6)-$이고;

[0662] L^2는 -C(=O)-, 

, 또는 $-S(=O)_2-$이며;

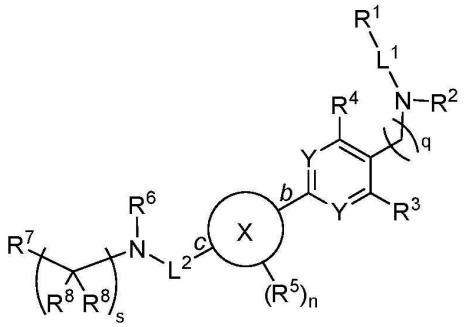
[0663] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0664] s는 0 또는 1이고;

[0665] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0666] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0667] 특정 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 하기 화학식 (0')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 추가로 제공한다:

[0668] 

(0'),

[0669] 식 중:

[0670] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0671] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0672] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며;

[0673] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0674] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

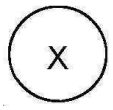
[0675] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

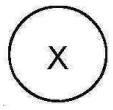
[0676] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원 또는 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0677] q는 0 또는 1이고;

[0678] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

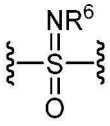
[0679] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0680]  는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제티딘일, -C≡C-, 또는  이며;

[0681]  이 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일일 때 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0682] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0683] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0684] L^2는 -C(=O)-,  , 또는 $-S(=O)_2-$이며;

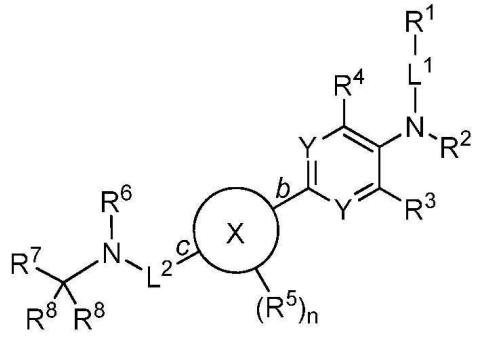
[0685] 각각의 R^6은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이고;

[0686] s는 0 또는 1이고;

[0687] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0688] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0689] 본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다:

[0690]  (I),

[0691] 식 중:

[0692] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0693] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0694] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며;

[0695] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

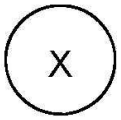
[0696] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

[0697] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0698] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원 또는 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0699] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0700] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0701] 

는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아제티딘일, -C≡C- 또는  이며;

[0702] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0703] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0704] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0705] L^2는 -C(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0706] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0707] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0708] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0709] 치료 및 예방 방법의 특정 실시형태에서:

[0710] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0711] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0712] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며;

[0713] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

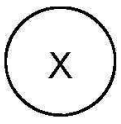
[0714] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

[0715] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0716] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원 또는 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0717] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0718] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0719] 

는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이며;

[0720] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0721] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0722] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

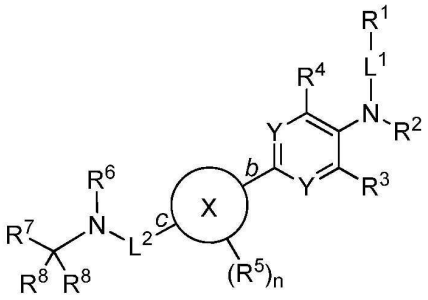
[0723] L^2는 -C(=O)- 또는 $-S(=O)_2$-이고;

[0724] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0725] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

[0726] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

[0727] 특정 양상에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다:

[0728]  (I),

[0729] 식 중:

[0730] L^1은 단일 결합 또는 -C(=O)-이며;

[0731] L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이고;

[0732] L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이며;

[0733] R^2는 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이며;

[0734] R^3은 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이며;

[0735] R^a의 각각의 예는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 산소 원자에 부착될 때 산소 보호기 또는 질소 원자에 부착될 때 질소 보호기이고;

[0736] 또는 R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 5-원 또는 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0737] Y의 각각의 예는 독립적으로 N 또는 CR^4이며;

[0738] R^4의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0739]  는 페닐, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일 또는 피라진일이며;

[0740] 결합 *b* 및 결합 *c*는 서로에 대해 메타 또는 파라이고;

[0741] R^5의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이고;

[0742] 원자가가 허용된다면 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이되, n이 1, 2, 3 또는 4일 때, R^5의 예 중 어느 것도 질소 원자에 부착되지 않으며;

[0743] L^2는 -C(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$이고;

[0744] R^6은 수소, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환된, C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 13-원, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된, 6- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 아릴, 치환 또는 비치환된, 5- 내지 11-원, 단환식 또는 이환식 헤테로아릴, 또는 질소 보호기이며;

[0745] R^7은 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 카보사이클릴, 치환 또는 비치환된, 3- 내지 7-원, 단환식 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된, 5- 또는 6-원, 단환식 헤테로아릴이며; 그리고

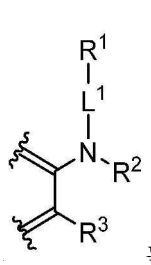
[0746] R^8의 각각의 예는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, 또는 -CN이다.

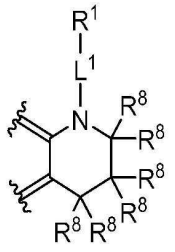
[0747] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, L^1, R^1, R^2, R^3, R^a, R^4, Y, 

, 결합 *b* 및 결합 *c*, R^5, n, L^2, R^6, R^7 및 R^8은 *화합물* 부문에 기재된 바와 같다.

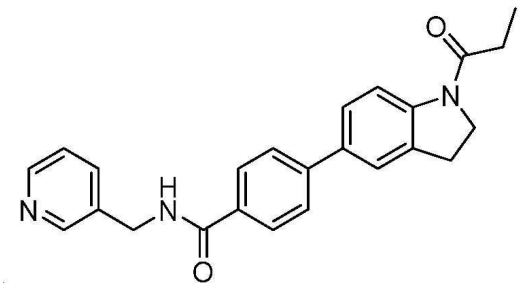
[0748] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, L^1이 단일 결합일 때, R^1은 수소이다. 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, L^1이 -C(=O)-일 때, R^1은 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, Me 또는 Et)이다.

[0749] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, R^3은 수소이다.

[0750] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 치환 또는 비치환된, 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다. 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, R^2와 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 결합되어 비치환된, 6-원, 단환식, 헤테로사이클릴을 형성한다. 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, 

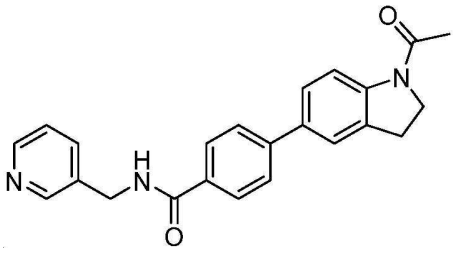
는 

이다.

[0751] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 

을 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다.

[0752] 치료 및 예방 방법 및 용도 부문의 특정 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식



을 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체, 또는 프로드러그이다.

[0753] *추가적인 방법*

[0754] 본 개시내용은 또한 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 용도를 제공한다.

[0755] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 화합물은 생체내에서, 예를 들어, 유기체에서 세포와 접촉된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 화합물은 시험관내에서, 예를 들어, 세포 배양물에서 세포와 접촉된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 화합물은 생체외에서 세포와 접촉되는데, 이는 세포가 접촉 전에 유기체로부터 제거된다는 것을 의미한다. 당업자에게 명백할 바와 같이, 용어 세포는 단일 세포뿐만 아니라 세포의 집단을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 집단 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물과 접촉되어 세포 집단 내 하나 이상의 세포를 재생하거나 분화시킨다. 일부 실시형태에서, 집단 세포는, 예를 들어, 진단 및/또는 치료적 목적을 위해 개인용 의학에서의 용도를 위해 본 명세서에 기재된 임의의 화합물과 접촉된다.

[0756] 일반적으로, 당업계에 공지된 임의의 세포는 본 명세서에 기재된 방법 및 용도에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 세포주를 가진다. 일부 실시형태에서, 세포는 유기체, 예컨대 대상체로부터 얻는다. 일부 실시형태에서, 세포는 암 세포(예를 들어, 암 줄기 세포)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 줄기 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 배아 줄기 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 유도 다능성 줄기 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 신경 세포, 예컨대 신경 줄기 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 성인 줄기 세포, 예컨대 위 줄기 세포 또는 장 줄기 세포이다.

[0757] 일부 실시형태에서, 상기 방법 및 용도는 세포 성장을 저해하는 것을 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법 및 용도는 세포를 사멸시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 줄기 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 암 줄기 세포, 배아 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포, 신경 줄기 세포, 또는 성인 줄기 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 세포는 암 줄기 세포이다. 특정 실시형태에서, 세포는 배아 줄기 세포이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 이용하여 세포 성장을 저해하고/하거나 세포를 사멸시키는 방법 및 용도를 제공한다. 특정 양상에서, 세포 성장을 저해하고/하거나 세포를 사멸시키는 것은 암을 포함하는 증식성 질환의 치료에서 유용하다.

[0758] 일부 실시형태에서, 상기 방법 및 용도는 세포의 하나 이상의 배아 특성 수준을 측정하거나 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포의 하나 이상의 배아 특성 수준은 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시킨 후에 평가된다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물고 접촉시킨 후에 하나 이상의 배아 특성의 수준은 기준 샘플에서 또는 세포를 조성물과 접촉시키기 전의 하나 이상의 배아 특성 수준과 비교된다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시키는 것은 세포의 하나 이상의 배아 특성을 감소시킨다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 용도는 세포가 본 명세서에 기재된 조성물에 의한 치료에 민감한지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시킨 후에 하나 이상의 배아 특성 수준이 감소된다면, 세포는 조성물에 의한 치료에 민감한 것으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시킨 후에 하나 이상의 배아 특성 수준이 감소된다면, 조성물은 세포와 연관된 질환 또는 장애에 대한 후보가 되는 것으로 결정된다.

[0759] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 용도는 재생의료를 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 세포의 하나 이상의 배아 특성의 분화 및/또는 상실을 촉진시키기 위해 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉된다. 일부 실시형태에서, 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉되어 세포의 재생 능력을 촉진시킨다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시키는 것은 세포의 재생 능력을 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 기재된 임의의 조성물과 접촉시키는 것은 세포의 집

단, 예컨대 조직 또는 기관을 재생시킨다. 일부 실시형태에서, 세포의 재생된 집단, 예컨대 조직 또는 기관은 대상체에게 투여되거나 이식될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 세포를 얻은 대상체와 동일하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 세포를 얻은 대상과 상이하다(예를 들어, 자가이식). 일부 실시형태에서, 대상체는 세포를 얻은 대상체와 상이하지만, 동일한 종에 속한다(예를 들어, 동종타가이식). 일부 실시형태에서, 대상체는 세포를 얻은 대상체와 상이하고, 상이한 종에 속한다(예를 들어, 이종이식).

[0760] 실시예

[0761] 본 개시내용을 더 완전하게 이해할 수 있도록, 다음의 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물, 방법 및 용도를 예시하기 위해 제공하며, 이들의 범주를 제한하는 임의의 방법으로 해석되어서는 안된다.

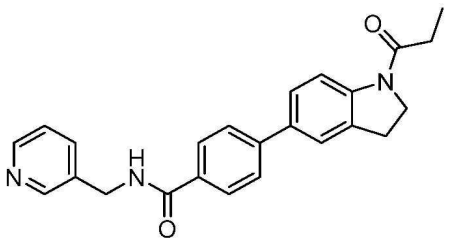
[0762] *실시예 1. AGS 세포를 이용하는 역학 세포 생존도*

[0763] 대략 50,000개의 AGS세포는 프로메가(PROMEGA)로부터의 실시간 Glo MT 세포 생존도 분석 키트 상에 제공한 NanoLuc 루시퍼라제 및 MT 세포 생존도 기질을 함유하는 배지에서 96-웰 플레이트의 웰마다 파종하였다. 플레이팅 4시간 후에, 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음)으로 또는 감소된 농도의 본 개시내용의 화합물로 처리하여 20, 10, 5 및 2.5μM의 최종 농도를 달성하였다. 30 msec 통합을 갖는 SynergyHTX 플레이트 판독기를 이용하여 16 내지 20시간마다 발광 단위(RLU)를 측정하였다(도 1 참조).

[0764] *실시예 2. 인간 마이크로어레이 연구*

[0765] AGS 인간 위 선암종 세포를 화합물 **I-1**, 또는 DMSO 단독으로(음성 대조군으로서) 2일 동안 처리하였다. 2일 후에, RNA를 화합물 **I-1** 처리 세포, DMSO 처리 세포로부터 이중으로 단리시키고, 아피메트릭스 클라리옴 에스(AFFYMETRIX CLARIOM S) 마이크로어레이를 이용하여 마이크로어레이 분석을 실시하였다. 데이터를 화합물 **I-1** 처리 세포에 대한 배수 변화로 나타내고, 음의 값은 DMSO 처리 세포에서보다 화합물 **I-1** 처리 세포에서 더 높은 유전자를 나타내었고, 양의 값은 화합물 **I-1** 처리 세포에서보다 DMSO 처리에서보다 더 높은 유전자를 나타내었다. 값은 2회 중복 샘플에 대해 평균이었다. 본 발명자들은 화합물 **I-1**에 반응하여 발현이 3배 초과만큼 위 또는 아래로 변경되는 유전자에 대한 데이터를 포함하였다.

[0766] 표 1은 화합물 **I-1**을 이용하여 AGS 인간 위암 세포주의 치료 시 상향조절된 유전자의 목록을 나타내다(이하에 나타냄). 음의 수는 약물 처리 시의 배수 상향조절을 나타낸다. 양의 수는 약물 처리 시의 배수 하향조절을 나타낸다. 전반적으로, 이들 데이터는 종양 억제 유전자의 재활성화, 및 종양 촉진 유전자에서 발현의 감소를 나타내었다. 예를 들어, DUSP10, NR1D1 및 Per1은 세포 증식 제어의 벗어남을 방지함에 있어서 모두 종양 억제자 활성을 갖는 것으로 나타났고, 이들 유전자 셋 모두의 발현은 화합물 **I-1** 처리에 의해 크게 증가되었다. 게다가, Chac1, PCK2 및 SLC7A11은 모두 종양 촉진 활성을 가지며, 더 위험하고 치명적인 형태의 암과 연관되는 것으로 나타났고, 이들 3가지 유전자는 이 분석에서 측정된 3가지의 가장 강하게 억제된 유전자였다. 이 모델을 뒷받침하는 다른 예가 있지만, 전반적 모델은 화합물 **I-1**이 종양 억제자 유전자의 발현을 증가시키고, 종양 촉진 유전자의 발현을 감소시킨다는 것이었다.



I-1

[0767]

표 1

[0768]

유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화
DUSP10	-27.17	RHOV	-4.66	TKT	-3.56
NR1D1	-23.3	TIAL1	-4.62	SQSTM1	-3.5
AKR1C1	-16.86	PRSS22	-4.6	PADI1	-3.48
PER1; MIR6883	-16.75	EPHA4	-4.56	SUSD6	-3.48
ABHD4	-15.57	TMEM2	-4.49	DHCR24	-3.44
HMOX1	-14.23	LNX1	-4.32	TAF5	-3.41
FGA	-13.67	SQLE	-4.32	MTSS1L	-3.41
MICB	-12.71	SQSTM1	-4.27	NEURL3	-3.41
DBP	-10.5	AKR1B10	-4.25	SC5D	-3.39
HMGCS1	-9.9	UGDH	-4.16	RYBP	-3.38
MSMO1	-9.47	TNFSF13B	-4.12	F2RL1	-3.37
DHCR7	-8.77	FGG	-4.11	NFAT5	-3.32
AKR1C3	-8.57	CA5B	-4.1	PVRL4	-3.32
INSIG1	-8.5	CXCL17	-4.1	JAG1	-3.31
ACSS2	-8.4	LYPD3	-4.09	CSF1	-3.31
BHLHE40	-7.94	IL1RN	-4.04	OTUD1	-3.29
FDFT1	-7.56	OVOL1	-4.01	NSDHL	-3.29
ZNF114	-7.07	DNMBP	-4	ZSWIM6	-3.28
AKR1C2	-6.95	BCL2L11	-4	SPATA5	-3.26
ARHGEF3	-6.93	SAT2	-3.99	MID1	-3.25
PDGFRL	-6.65	MYLIP; MIR4639	-3.88	CBFA2T2	-3.24
RBM26	-6.5	FAM160A1	-3.86	LPIN1; MIR548S	-3.22
TEF	-6.45	TGFBR3	-3.86	OCLM	-3.22
HK1	-6.34	SEC24D	-3.84	GNE	-3.21
STK17B	-6.26	DNAJB5	-3.84	ILF2	-3.2
MXD1	-6.23	MVD	-3.82	PSCA	-3.18
ARRDC3	-5.99	RAB30	-3.82	GALM	-3.17
RASSF5	-5.9	PCDH7	-3.81	LEMD1	-3.16
FASN	-5.82	EYA3	-3.81	ANO6	-3.15
IDI1	-5.77	CDA	-3.79	AVPI1	-3.14
SLN	-5.63	KAT6B	-3.77	POLR2L	-3.14

[0769]

유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화
CREBRF	-5.55	PGM2L1	-3.76	ZNRF3	-3.14
ACAT2	-5.41	CDC42EP4	-3.75	PLK2	-3.13
HSPA1A; HSPA1B	-5.34	PLPP3	-3.74	INPP5D	-3.12
RND1	-5.3	SLC25A25	-3.73	MVK	-3.11
EFNA1	-5.15	PIM1	-3.7	G6PD	-3.11
TMPRSS2	-5.06	EBP	-3.69	CDKN1A	-3.11
HSPA1B; HSPA1A	-5.04	CNNM2	-3.68	DNAJB4	-3.09
NFKBIA	-4.97	MICA	-3.66	PRDM1	-3.06
GRHL3	-4.96	LIPG	-3.65	AKR1B15	-3.05
NEU1	-4.89	OSGIN1	-3.63	REG1A	-3.05
SLC20A1	-4.87	YBX1	-3.62	MT1E	-3.03
SLC30A1	-4.84	RSRP1	-3.61	RRAGC	-3.01
GDF15	-4.83	JAK2	-3.6	NR1D2	-3.01
LY6D	-4.81	FAM46C	-3.6	BCL6	-3.01
HMGCR	-4.8	HHLA2	-3.59	TRIM24	-3.01
FAM46A	-4.76	CCNG2	-3.58	TMEM263	-3.01
CYP51A1	-4.74	GATSL2	-3.58	MT1L	-3
HSPB8	-4.71	PVRL1	-3.57	EDN2	-3

[0770] 표 2는 화합물 I-1을 이용하여 AGS 인간 위암 세포주의 치료 시 하향조절된 유전자의 목록을 나타내다.

표 2

[0771]

유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화
STAMBPL1	3	PKDCC	3.89
NCOA5	3	ZCCHC8	3.9
FAM216A	3	PTER	3.93
NPIPA7; NPIPA8; PKD1P1	3.01	HIST2H4A; HIST2H4B	3.94
CDC7	3.01	RNF170; MIR4469	3.95
HIST1H4D	3.02	PTPRB	3.96
YAE1D1	3.02	STPG1	3.97
SLC38A1	3.03	EEF2KMT	4.01
HIST1H3A	3.04	GSTM4	4.02
REG4	3.04	SLC1A5	4.04
DEPTOR	3.05	ZC3H8	4.04
MINA	3.05	ZNF518A	4.12
RBBP9	3.05	RFXAP	4.14
HIST1H2BE	3.05	HIST2H3D	4.21
NPIPA2	3.06	BRCA1	4.22
LGALS4	3.06	PSPH	4.23

유전자_기호	I-1 - 배수_변화	유전자_기호	I-1 - 배수_변화
HIST1H2BK	3.06	HIST1H1C	4.26
CDX2	3.07	GTPBP2	4.3
CCDC138	3.07	C17orf80	4.3
HIST2H2AA4; HIST2H2AA3	3.08	RBCK1	4.36
FAIM	3.09	S100P	4.36
HIST1H2BB	3.09	FAM27E3	4.39
HIST1H2BH	3.09	METTL4	4.39
GRB10	3.1	C5orf28	4.4
LMO4	3.1	PRIM1	4.42
NEDD4	3.11	HIST1H3I	4.49
AARS	3.12	SH2B3	4.5
NPIPA5	3.15	IZUMO1	4.5
CTNS	3.16	ZBED8	4.58
KLHL5	3.17	HMMR	4.62
NPIPA3	3.17	IFT88	4.63
THOC1	3.18	MB21D2	4.66
FAM86C1	3.18	CDH11	4.69
MIR17HG; MIR17; MIR18A; MIR19A; MIR19B1; MIR20A; MIR92A1	3.18	ARHGEF2	4.73
RASGRP3	3.19	IL20RB	4.75
SLC7A1	3.19	ST6GALNAC3	4.78
ZNF780B	3.19	HIST1H3D; HIST1H2AD	4.82
ZNF780B	3.19	HIST1H2BJ	4.83
NPIPA8	3.2	ZNF302	4.83
NCOA7	3.2	FIGNL1	4.84
HIST2H2AA3; HIST2H2AA4	3.2	WARS	4.85
SYNPO	3.2	HIST1H1B	4.91
RASIP1	3.21	JDP2	4.94
SHMT2	3.22	BTC	5.04
GARS	3.24	MAT2A	5.04
HIST1H4H	3.25	HIST1H2AG	5.06
GSTM2	3.25	HIST1H1D	5.18
XPA	3.25	IGF2BP3	5.34
DMBT1	3.25	SLC46A1	5.39
MTHFD2	3.26	HIST1H2BL	5.51
CEBPG	3.29	CARS	5.53
IARS	3.29	HOXB9	5.66
ZFAND1	3.29	HIST1H4A	5.75
TMEM218	3.29	NUPR1	5.76
ORAOV1	3.3	HIST1H2AI	5.81
UNC93A	3.31	TUBE1	5.83

[0772]

유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화
CCDC125	3.31	MOCOS	5.87
SETMAR	3.32	HIST1H2AE	5.92
ERICH2	3.35	HIST1H3B	5.94
PKD1; MIR6511B2; MIR6511B1	3.36	NOX1	6.01
DCLRE1A	3.36	SERPINB8	6.07
TADA2A	3.37	IFRD1	6.11
AKTIP	3.39	HIST1H3F	6.21
GEN1	3.39	ATF5; MIR4751	6.55
C12orf4	3.45	EIF4EBP1	6.66
FAM111B	3.46	HIST1H2AB	6.88
FUT1	3.48	HIST1H2AM; HIST1H3J	6.91
PDK1	3.5	SLC7A5	7.31
TSEN15	3.5	ASS1	7.34
XRCC2	3.5	CRNDE	7.6
HIST1H2AK	3.52	HIST1H3H	7.63
KIF21B	3.52	SLC6A9	7.78
FAM86B1	3.53	PSAT1	7.92
LYRM7	3.58	HIST1H2BI	8.02
IRAK1BP1	3.59	TNFRSF9	8.19
H1F0	3.59	SLC43A1	8.25
SLCO1B3	3.61	SLC1A4	8.26
WBP4	3.63	AJUBA	8.65
SLC16A4	3.65	HIST2H3A; HIST2H3C	8.95
KIF15	3.66	HIST1H3G	9.34
EFHC1	3.67	HIST2H3A	10.31
EXOSC8	3.68	TFF1	11.81
HAX1	3.68	CTH	12.23
C14orf79	3.68	HIST1H2BM	12.33
C4BPB	3.69	CYP1A1	12.34
GPX8	3.7	INHBE	12.74
FILIP1L	3.7	ASNS	12.78
HIST1H2AL; HIST1H2BN	3.72	DDIT4	14.73
PYROXD1	3.74	SLC7A11	15.27
PHLDB2; PLCXD2	3.75	PCK2	17.83
HIST1H1E	3.75	CHAC1	43.64
HIST1H2BF	3.75		
DDIT3	3.76		
PKD2	3.76		
HIST1H2AJ	3.77		
MARS; MIR6758	3.79		
HIST2H4B; HIST2H4A	3.79		

[0773]

유전자 기호	I-1 - 배수 변화	유전자 기호	I-1 - 배수 변화
HIST1H2BG	3.8		
LRRC8D	3.82		

[0774]

[0775] *실시예 3. AGS 세포를 이용하는 역학 세포 생존도*

[0776] 본 발명자들은 화합물 **I-1**이 다양한 상이한 유형의 인간 암으로부터 유래된 12종의 추가적인 세포주의 성장을 저해하는 능력을 시험하였다. 위 선암종 및 위장관 기질 세포 성장의 강한 저해 효과에 추가로(실시예 1에 나타내는 위 선암종에 대한 데이터, 표 3에 나타내는 위장관 기질 종양에 대한 데이터), 화합물 **I-1**은 비호지킨 림프종, 소세포 폐암, 췌장 암종, 위장 기질 및 난소 선암종 세포에 대해 가장 강한 효과를 가졌다. 예시적인 결과를 표 3에 나타낸다. 결과를 암세포 성장의 50% 저해를 초래한 화합물 **I-1**의 가장 낮은 농도인 IC_{50} 값으로서 열거한다.

표 3

세포주	암 유형	IC_{50} (μM)
IGROV-1	난소 선암종	4.54
NCI-H69	소세포 폐암	1.50
RL	비호지킨 림프종	0.13
MCF-7	유방암	6.00
Colo205	듀크(Dukes) D형, 결장직장 선암종	>10
DLD-1	듀크 C형, 결장직장 선암종	>10
MiaPaca-2	췌장 암종	3.38
PC-3	전립선 선암종	5.52
A549	폐 선암종	>10
CFPAC-1	췌장 선암종	8.24
UACC-62	흑색종	>10
A498	신장 암종	>10
GIST T1	위장관 기질 종양	0.98

[0777]

[0778] *실시예 4 내지 10 및 11에서 사용한 일반적 방법*

[0779] 달리 제공되지 않는 한, 본 하위-부문에 기재하는 일반 방법에 따라 실시예 4 내지 10 및 11을 수행하였다.

[0780] **RT-qPCR**

[0781] 대략 2.5×10^5개의 AGS 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 DMSO 중의 10μM 화합물 **I-1**로 4일 동안 처리하였다. 세포를 용해시키고, 제조업자의 설명서에 따라 자이모 퀵 RNA-마이크로프렙(Zymo's Quick RNA-Microprep)을 이용하여 RNA를 추출하였다. MuLV 역전사효소(미국에 소재한 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))를 이용하여 100ng의 RNA를 역전사시켰다. 2㎕의 cDNA 및 스트라타겐(Stratagene) Mx3005P에서 NEB로부터의 루나 유니버셜(Luna Universal) qPCR 마스터 믹스(Master Mix)를 이용하여 qPCR을 수행하였다.

[0782] **간세포 독성 분석**

[0783] 신선한 1차 CD-1 마우스 간세포를 관류 다음날에 96-웰 플레이트에서 제노테크(XenoTech)로부터 얻었다. 옵티컬처(OptiCulture) 간세포 배지를 이용하여 37℃에서 24시간의 회수 후, DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 10μM의 화합물 **I-1**을 함유하는 배지로 4일 동안 매일 대체하였다. 제조업자의 설명서에 따라 프로메가로부터의 셀타이터 글로(CellTiter Glo) 2.0 키트를 이용하여 세포 생존도를 측정하였다. 1초 통합으로 SynergyHTX 플레이트 판독기를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0784] **역학 세포 생존도**

[0785] 대략 50,000개의 AGS세포는 프로메가(PROMEGA)로부터의 실시간 Glo MT 세포 생존도 분석 키트 상에 제공한 NanoLuc 루시퍼라제 및 MT 세포 생존도 기질을 함유하는 배지에서 96-웰 플레이트의 웰마다 파종하였다. 플레이팅 4시간 후에, 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음)으로 또는 감소된 농도의 화합물 **I-1**로 처리하여 20, 10, 5 및 2.5μM의 최종 농도를 달성하였다. 30 msec 통합을 갖는 SynergyHTX 플레이트 판독기를 이용하여 16 내지 20 시간마다 발광 단위(RLU)를 측정하였다.

[0786] **흡수, 분포, 대사 및 배출(ADME) 프로파일**

[0787] **혈장 안정성.** DMSO 용액에 공급된 샘플을 이용하여 퀸타라바이오(QuintaraBio)의 안정성 분석에 의해 혈장 안정성을 결정하였다. 간략하게, 1μM의 최종 농도의 화합물을 마우스 혈장의 존재 하에 37℃에서 2회 중복하여 인

큐베이션시켰다. 4개의 상이한 시점에, 내부 표준을 함유하는 300㎕의 반응 중단 용액(50% 아세토나이트릴, 50% 메탄올, 및 0.05% 폼산, 최대 37℃로 가온시킴)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 교반하고 나서, 4℃에서 15분 동안 4000rpm에서 원심분리하였다. LC/MS/MS 분석을 위해 상청액을 신선한 플레이트에 옮겼다. 시마즈(Shimadzu) LC-20AD LC 펌프 시스템과 결합된 AB Sciex API 4000 기기를 이용하여 LC/MS/MS 상에서 모든 샘플을 분석하였다. 대사 정도를 0분 대조군 반응 인큐베이션에 비한 시험 화합물의 사라짐으로서 계산하였다. 초기 속도는 화합물의 농도에 대해 계산하였고, $t_{1/2}$ 값을 결정하는 데 사용하였다.

[0788] **마이크로솜 안정성.** DMSO 용액에 공급된 샘플을 이용하여 퀸타라바이오(QuintaraBio)의 안정성 분석에 의해 마이크로솜 안정성을 결정하였다. 간략하게, 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 37℃로 분석을 수행하였다. 3mM $MgCl_2$과 함께 100mM 인산칼륨, pH 7.4의 완충제에서 최종 농도 1μM 시험 화합물, 0.5mg/mℓ 간 마이크로솜 단백질, 및 1mM NADPH 및/또는 1mM 유리딘 5'-다이포스포-α-D-글루쿠론산(UDPGA)(알라메티신을 지님)을 함유하는 반응 혼합물(25㎕)을 인큐베이션시켰다. 각각의 시점(0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24분)에, 내부 표준을 갖는 150㎕의 반응 중단 용액(0.1% 폼산과 함께 100% 아세토나이트릴)을 각각의 웰에 옮겼다. 플레이트를 밀봉하고, 4℃에서 15분 동안 4000rpm에서 원심분리하였다. LC/MS/MS 분석을 위해 상청액을 신선한 플레이트에 옮겼다. 시마즈(Shimadzu) LC-20AD LC 펌프 시스템과 결합된 AB Sciex API 4000 기기를 이용하여 LC/MS/MS 상에서 모든 샘플을 분석하였다. 대사 정도를 0분 시간의 인큐베이션에 비한 시험 화합물의 사라짐으로서 계산하였다. 초기 속도는 화합물의 농도에 대해 계산하였고, $t_{1/2}$ 값, 및 후속적으로, 고유 클리어런스, 즉, CLint = (0.693)(1/$t_{1/2}$(분))(간의 g/체중의kg)(mL 인큐베이션/mg의 마이크로솜 단백질)(45mg의 마이크로솜 단백질/g의 간 중량)을 결정하는 데 사용하였다.

[0789] **역학적 용해도.** DMSO 용액에 공급된 샘플을 이용하여 퀸타라바이오(QuintaraBio)의 용해도 분석에 의해 용해도를 결정하였다. 간략하게, 10mM의 화합물 **I-1**을 적절한 양의 완충제(PBS, pH 7.4)로 희석시키고, 1.5시간 동안 진탕시킴으로써 혼합한 후에 진공 여과시켰다. 이어서, 샘플은 UV 검출과 함께 역상 HPLC를 통해 분석하였다. 100% DMSO에 용해된 약물 물질의 연속 희석을 통해 작제된 3점 표준 곡선에 대한 기준에 의해 정량화를 달성하였다.

[0790] **약물동태학적 프로파일**

[0791] 신선하게 제조한 제형을 이용하여 수컷 CD1 마우스(n=3)에서 100mg/kg의 경구 위관영양법 후에 화합물 **I-1**의 약물동태학적 프로파일을 결정하였다. 투약 후 15분, 30분 및 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 배측 중족골 정맥으로부터 대략 0.025mℓ의 혈액을 수집하였다. 약물의 혈장 농도를 LC/MS/MS 방법에 의해 분석하였다.

[0792] **최대 허용 용량 연구**

[0793] 신선하게 제조한 제형을 이용하여 암컷 BALB/c 누드 마우스에서 비히클 대조군(n=3) 또는 화합물 **I-1**(n=9)의 경구 위관영양법 후에 화합물 **I-1**의 최대 허용 용량을 결정하였다. 5 연속일 동안동물은 50mg/kg (n=3), 25mg/kg (n=3) 또는 12mg/kg (n=3)으로 투약한 후에, 다른 5일 동안 임상 관찰이 이어졌다.

[0794] *실시예 4.*

[0795] AGS 위암 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 10μM의 화합물 **I-1**로 4일 동안 처리하였다. RNA를 단리시키고, RT-qPCR에 의해 *oct4* RNA 수준을 측정하였다. 예시적인 결과를 도 2에 나타낸다.

[0796] *실시예 5.*

[0797] AGS 위암 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 10μM의 화합물 **I-1**로 4일 동안 처리하였다. RNA를 단리시키고, RT-qPCR에 의해 *nanog* RNA 수준을 측정하였다. 예시적인 결과를 도 3에 나타낸다.

[0798] *실시예 6.*

[0799] 정상의, 건강한 마우스 간세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 10μM의 화합물 **I-1**로 4일 동안 처리하였다. 총 ATP 농도의 측정으로서 발광 판독을 제공하는 셀타이터 글로(CELLTITER GLO) 시약을 이용하여 세포의 건강상태를 측정하였다. 예시적인 결과를 도 4에 나타낸다.

[0800] *실시예 7.*

[0801] AGS 위암 세포를 DMSO 단독(약물 처리 없음) 또는 다양한 농도의 화합물 **I-1**(2.5μM, 5μM, 10μM 및 20μM을 포함)로 4일 동안 처리하였다. 세포 수 및 건강상태의 측정으로서 발광 판독을 제공하는 실시간-글로(REALTIME-

GLO) MT 세포 생존도 분석을 이용하여 세포 건강 상태 및 복제를 측정하였다. 예시적인 결과를 도 5에 나타낸다.

[0802] *실시예 8.*

[0803] 화합물 **I-1**에 대한 선택 화학 특성을 측정하였다. pH 1.2 또는 7.4로 수용액 중의 용해도를 측정하였다. 마우스 간 마이크로솜 안정성을 측정 반감기($t_{1/2}$, 분)로서 열거하고, 혈장 안정성은 마우스 혈장에서 4시간 후에 남아 있는 화합물 **I-1**의 백분율로서 열거한다. 예시적인 결과를 도 6에 나타낸다.

[0804] *실시예 9.*

[0805] 마우스에서 100mg/kg으로 단일 PO(경구) 주사 후에, 화합물 **I-1**의 농도를 24시간에 걸쳐 혈장에서 측정하였다. 예시적인 결과를 도 7에 나타낸다. 반감기는 대략 6시간이었다.

[0806] *실시예 10.*

[0807] 누드 BALB/c 마우스를 3마리의 마우스는 비히클 대조군에 대해 그리고 3마리의 마우스는 화합물 **I-1**에 대해, 비히클 대조군 또는 50mg/kg의 화합물 **I-1**, 25mg/kg의 화합물 **I-1**, 또는 12.5mg/kg의 화합물 **I-1**로, 5일 동안, 1일 1회(경구로) 처리하였다. 총 10일 동안 마우스를 모니터링하고, 전반적 건강상태를 평가하기 위해 이들의 체중을 측정하였다. 예시적인 결과를 도 8에 나타낸다.

[0808] *실시예 11. AGS 세포를 이용하는 역학 세포 생존도*

[0809] 본 발명자들은 화합물 **I-1**이 다양한 상이한 유형의 인간 암으로부터 유래된 11종의 추가적인 세포주의 성장을 저해하는 능력을 시험하였다. 예시적인 결과를 표 4에 나타낸다. 결과를 암세포 성장의 50% 저해를 초래한 화합물 **I-1**의 가장 낮은 농도인 IC_{50} 값으로서 열거한다.

표 4

[0810]

세포주	암 유형	IC_{50} (μM)
SW620	결장	2.79
MM.1R	조혈 - B-세포 골수종	5.44
Ramos (RA 1)	조혈 - 버킷 B-세포 림프종	3.41
SU-DHL-10	조혈 - 거대 B-세포 림프종	2.61
HepG2	간	4.02
NCI-H520	NSCLC	3.66
RL95-2	자궁/자궁내막	2.5
Thp1	혬(급성 단핵구성 백혈병)	5.17
NALM-6	혬(B-세포 전구체 백혈병, ALL)	0.675
Raji	혬(버킷 림프종)	2.52
SR	혬(거대 세포 면역모세포성 림프종-알려지지 않은 B 또는 T 세포 기원)	0.489

[0811] *실시예 12. 예시적인 화합물의 제조*

[0812] 화합물 I-152, I-156, I-157, I-160, I-168, I-171, I-174, I-175, I-176, I-178, I-179, I-180 및 I-181을 상업적 공급업자를 통해 구입하였다.

[0813] 다음의 LC-MS 방법(분석적)을 화합물 I-215, I-224, I-225, I-227, I-228, I-230, I-231, I-232, I-241, I-246, I-248, I-252, I-257, I-258, I-260, I-263, I-264, I-271, I-272, I-284, I-285 및 I-296의 제조에서 사용하였다.

[0814] *방법 1(LC-MS)* **2분_저(low)_3_97_BEH**: LC/MS 시스템: SQD 질량 분석기와 결합된 액퀴티(Acquity) UPLC; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(50㎜×2.1㎜ i.d., 1.7 ㎛ 패킹 직경); 이동상 A: 수 중 0.1% 폼산, 이동상 B: 아세토나이트릴 중의 0.1% 폼산; 구배: 0.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 1.5 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 1.9 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 2.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.05㎖/분; 칼럼 온도: 40℃; UV 검출: 210㎚ 내지

350nm; MS 조건: 이온화 방식: 교번의 스캔 양 및 음의 전기분무(ES+/ES-); 스캔 범위: 100 내지 1000 AMU.

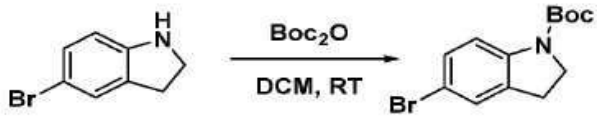
[0815] *방법 2 (LC-MS):* **2분_고(high)_3_97_BEH**: LC/MS 시스템: SQD 질량 분석기와 결합된 액퀴티(Acquity) UPLC; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(50㎜×2.1㎜ i.d., 1.7 ㎛ 패킹 직경); 이동상 A: 중탄산암모늄의 10mM 수용액(암모니아를 이용하여 pH 10으로 조절), 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 0.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 1.5 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 1.9 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 2.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.05㎖/분; 칼럼 온도: 40℃; UV 검출: 210nm 내지 350nm; MS 조건: 이온화 방식: 교번의 스캔 양 및 음의 전기분무(ES+/ES-); 스캔 범위: 100 내지 1500 AMU.

[0816] *방법 5 (LC-MS):* **12분_저_3_97_BEH**: LC/MS 시스템: SQD 질량 분석기와 결합된 액퀴티(Acquity) UPLC; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(50㎜×2.1㎜ i.d., 1.7 ㎛ 패킹 직경); 이동상 A: 수 중 0.1% 폼산, 이동상 B: 아세토나이트릴 중의 0.1% 폼산; 구배: 0.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 1.5 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 11.5 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 12.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.05㎖/분; 칼럼 온도: 40℃; UV 검출: 210nm 내지 350nm; MS 조건: 이온화 방식: 교번의 스캔 양 및 음의 전기분무(ES+/ES-); 스캔 범위: 100 내지 1500 AMU.

[0817] *방법 6 (LC-MS):* **12분_고_3_97_BEH**: LC/MS 시스템: SQD 질량 분석기와 결합된 액퀴티(Acquity) UPLC; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(50㎜×2.1㎜ i.d., 1.7 ㎛ 패킹 직경); 이동상 A: 중탄산암모늄의 10mM 수용액(암모니아를 이용하여 pH 10으로 조절), 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 0.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 1.5 분 97% A, 3% B, 유속 0.9㎖/분; 11.5 분 3% A, 97% B, 유속 0.9㎖/분; 12.0 분 97% A, 3% B, 유속 0.05㎖/분; 칼럼 온도: 40℃; UV 검출: 210nm 내지 350nm; MS 조건: 이온화 방식: 교번의 스캔 양 및 음의 전기분무(ES+/ES-); 스캔 범위: 100 내지 1500 AMU.

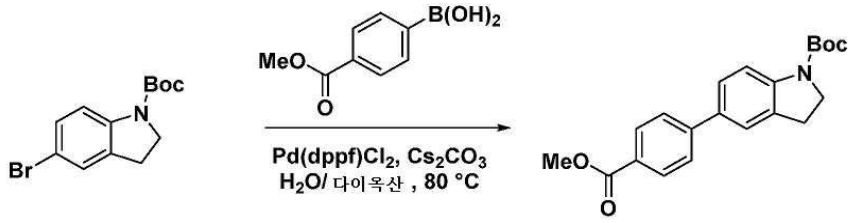
[0818] ***4-(1-아세틸인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-42)의 합성***

[0819] ***tert-뷰틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[0820] 

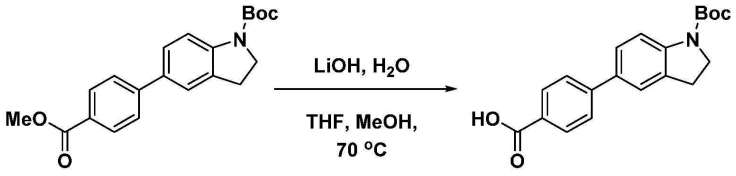
[0821] 절차 A: DCM(80㎖) 중의 5-브로모인돌린(10.0g, 50.8mmol)의 혼합물에 DCM(20㎖) 중의 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트(11.2g, 51.3mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-뷰틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트를 황색 오일(18.0g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 297.12 / 299.33.

[0822] ***tert-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐) 인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[0823] 

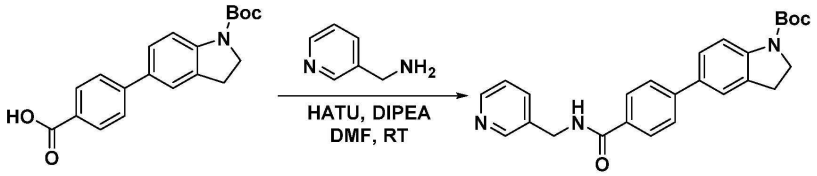
[0824] 절차 B: 다이옥산/H_2O(135㎖) 중의 *tert*-뷰틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트(18.0g, 50.8mmol)의 혼합물에 (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(13.2g, 76.2mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(4.2g, 5.1mmol)와 Cs_2CO_3(49.4g, 152mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하고, 이어서, DCM으로 희석시키고 나서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v)에 의해 정제하여 *tert*-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐) 인돌린-1-카복실레이트를 황색 고체(11.2g, 62%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 298.14.

[0825] *4-(1-(tert-뷰톡시카보닐)인돌린-5-일) 벤조산의 제조*

[0826] 

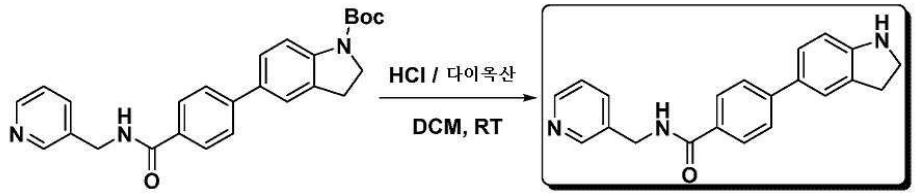
[0827] 절차 C: MeOH/THF 1:1 (60㎖) 중의 *tert*-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐) 인돌린-1-카복실레이트(5.0g, 14.2mmol)의 혼합물에 LiOH(1N, 30㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공 하에 농축시키고, 수성 HCl(1N)을 이용하여 산성화시켰다. 여과 후에, 고체를 건조시켜 4-(1-(*tert*-뷰톡시카보닐)인돌린-5-일) 벤조산을 백색 고체(5.6g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 284.09.

[0828] *tert-뷰틸 5-(4-((피리딘-3-일메틸) 카바모일) 페닐) 인돌린-1-카복실레이트의 제조*

[0829] 

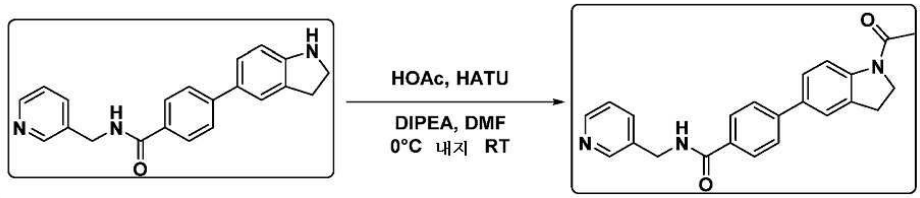
[0830] 절차 D: DMF 중의 4-(1-(*tert*-뷰톡시카보닐)인돌린-5-일) 벤조산(3.0g, 8.8mmol)의 혼합물에 피리딘-3-일메탄아민(1.1g, 10.6mmol), HATU(5.0g, 13.2mmol)와 DIPEA(3.4g, 26.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 9:1, v/v)에 의해 정제하여 *tert*-뷰틸 5-(4-((피리딘-3-일메틸) 카바모일) 페닐) 인돌린-1-카복실레이트를 고체(3.2g, 85%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 430.28.

[0831] *4-(인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드의 제조*

[0832] 

[0833] 절차 E: DCM(5㎖) 중의 *tert*-뷰틸 5-(4-((피리딘-3-일메틸)카바모일)페닐) 인돌린-1-카복실레이트(2.0g, 4.7mmol)의 혼합물에 다이옥산(4N, 20㎖) 중의 HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 적색 고체(2.4g)를 제공하였다. 잔사(100mg)를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(27mg, 35%)로서 제공하였다.

[0834] *4-(1-아세틸인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-42)의 제조*

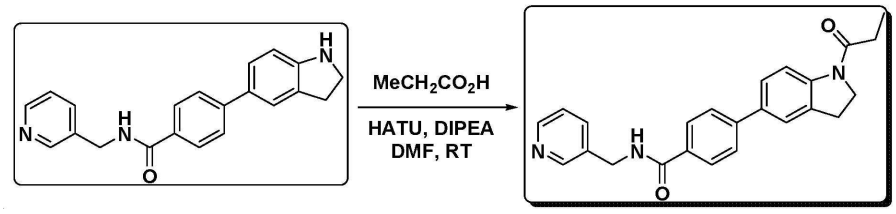
[0835] 

[0836] 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(200mg, 0.5mmol) 및 HOAc(36mg, 0.6mmol)로 부터 시작해서 절차 D를 수행하였으며, 이 경우에, 시약을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 RT로 가온하였다. (1-아세틸인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(47mg, 25%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$

= 372.21. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.12 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 - 7.71 (m, J = 9.0, 5.1 Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

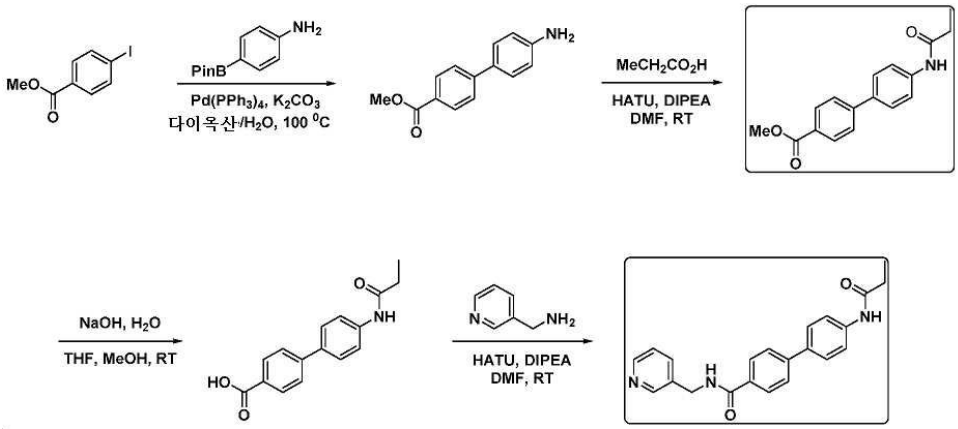
[0837] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-43)의 합성***

[0838] ***3.4.1 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-43)의 제조***

[0839] 

[0840] 일반적 절차 D에 따라, 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(1.5g, 5.0mmol)와 프로피온산(340mg, 6.0mmol)으로부터 시작해서, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(690mg, 36%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)$^+$ = 386.23. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.17 - 9.09 (m, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 5.2 Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0841] ***4'-프로피온아미도-N-(피리딘-3-일메틸)- [1,1'-바이페닐] -4-카복스아마이드(화합물 I-44)의 합성***

[0842] 

[0843] 다이옥산/H_2O(25/5㎖) 중의 메틸 4-아이오도벤조에이트(3.0g, 11.5mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(3.03g, 13.8mmol)과 K_2CO_3(3.2g, 23.0mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(1.33g, 1.15mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트를 백색 고체(2.5g, 정량적 수율)로서 제공하였다, LC-MS (ESI): *m/z* (M+H)$^+$ = 220.19.

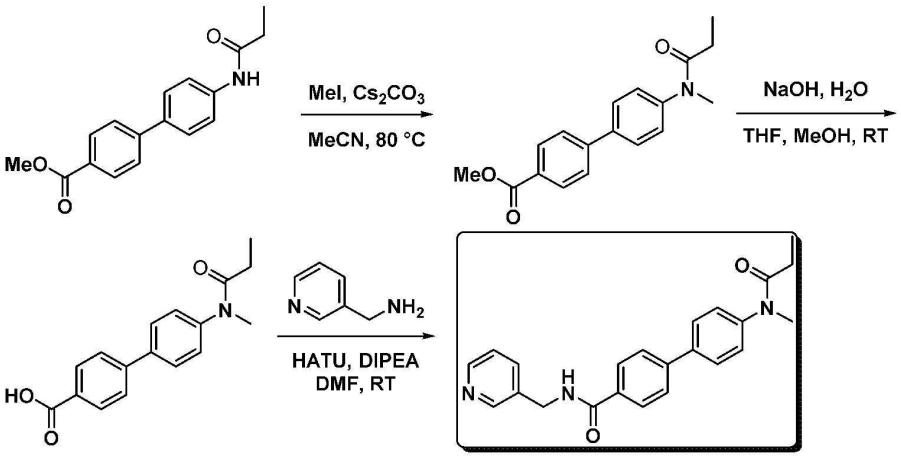
[0844] 일반적 절차 D에 따라, 메틸 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(2.4g, 10.6mmol)와 프로피온산(1.18g, 15.9mmol), 메틸 4'-프로피온아미도-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트로부터 시작해서 백색 고체(2.1g, 70%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) =284.14.

[0845] MeOH/THF(2/2㎖) 중의 메틸 4'-프로피온아미도-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(200mg, 0.7mmol) 용액에 NaOH(3.5㎖, 3.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 이를 HCl 4N로 산성화시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4'-프로피온아미도-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산을 백색 고체(150mg, 79%)로서 제공하였다.

LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 270.09.

[0846] 일반적 절차 D에 따라, 4'-프로피온아미도-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산(150mg, 0.56mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(91mg, 0.84mmol)으로부터 시작해서 화합물 I-44를 제조하였다. 분취-HPLC에 의한 정제로 4'-프로피온아미도-*N*-(피리딘-3-일메틸)- [1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드를 백색 고체(32mg, 16%)로서 수득하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 360.25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.13 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H),7.81-7.65 (m, 7H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0847] ***4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)- [1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-45)의 합성***



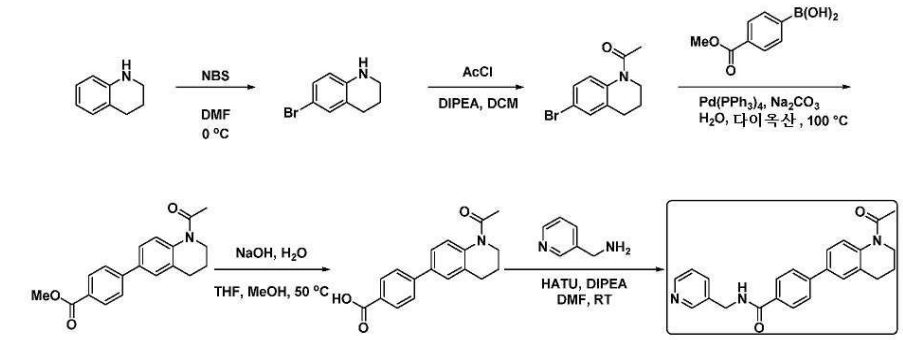
[0848]

[0849] MeCN(10mℓ) 중의 메틸 4'-프로피온아미도-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(500mg, 1.77mmol)와 Cs_2CO_3 (1.36g, 3.54mmol)의 용액에 MeI(0.22mℓ, 3.54mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4'-(*N*-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트를 백색 고체(475mg, 90%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 298.14.

[0850] MeOH/THF(2/2mℓ) 중의 메틸 4'-(*N*-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(200mg, 0.68mmol) 용액에 NaOH(3.4mℓ, 3.4mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 HCl 4N로 산성화시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4'-(*N*-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산을 백색 고체(140mg, 73%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 284.14.

[0851] 일반적 절차 D에 따라, 4'-(N-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산(140mg, 0.50mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(82mg, 0.75mmol)으로부터 시작하여, 4'-(*N*-메틸프로피온아미도)-*N*-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드를 백색 고체(30mg, 16%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 374.30. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90-7.66 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz,2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.32-1.89 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0852] *4-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-46)의 합성*

[0853] 

[0854] DMF(20㎖) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(2.0g, 15.0mmol) 용액에 NBS(2.67g, 15.0mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 황색 오일(3.1g, 97%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 212.08/214.08.

[0855] 0℃에서 DCM(30㎖) 중의 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(13.1g, 14.6mmol)과 DIPEA(6.5㎖, 36.5mmol)의 용액에 AcCl(1.72g, 21.9mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 반응 중단시켰다. EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시켜, 1-(6-브로모-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-일)에탄-1-온을 밝은-황색 오일(3.33g, 90%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 254.06/256.06.

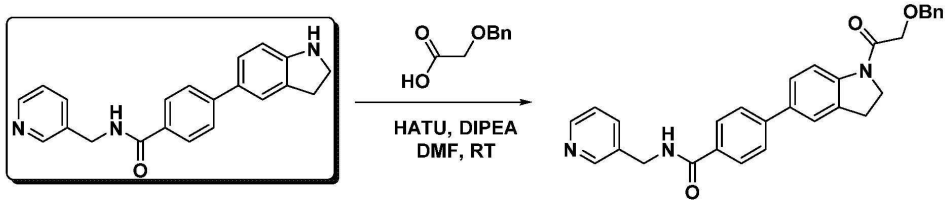
[0856] 다이옥산/H_2O(10/2㎖) 중의 1-(6-브로모-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-일)에탄-1-온(1.0g, 4.0mmol), (4-(메톡시카보닐)페닐) 보론산(1.08g, 6.0mmol)과 Na_2CO_3(850mg, 8.0mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(466mg, 0.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(1-아세틸-1,2,3,4 -테트라하이드로퀴놀린-6-일)벤조에이트를 백색 고체(1.25g, 100%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 310.13.

[0857] 절차 F: MeOH(10㎖) 중의 메틸 4-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)벤조에이트(500mg, 1.62mmol) 용액에 NaOH(2.1㎖, 8.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, HCl(4N)로 산성화시키고, 이어서, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)벤조산을 백색 고체(445mg, 93%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 296.15.

[0858] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)벤조산(150mg, 0.51mmol)와 피리딘-3-일메탄아민(66mg, 0.61mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(53mg, 27%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 386.25. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66-7.48 (m, 3H),7.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H).

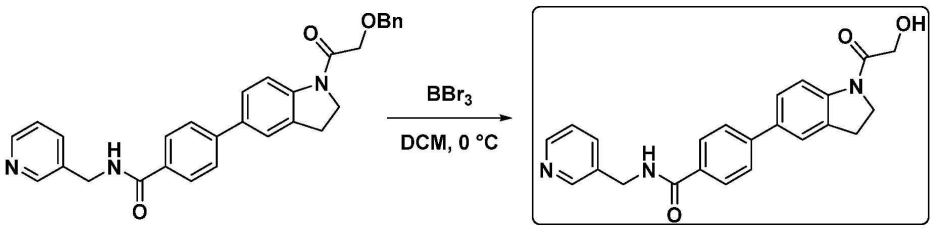
[0859] *4-(1-(2-하이드록시아세틸)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-47)의 합성*

[0860] *4-(1-(2-(벤질옥시) 아세틸) 인돌린-5-일)-N-(피리딘-3- 일메틸) 벤즈아마이드의 제조*

[0861] 

[0862] 일반적 절차 D에 따라, 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(150mg, 0.45mmol)와 2-(벤질옥시)아세트산(60mg, 0.54mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-(2-(벤질옥시) 아세틸) 인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(140mg, 65%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 478.32.

[0863] ***4-(1-(2-하이드록시아세틸)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-47)의 제조***

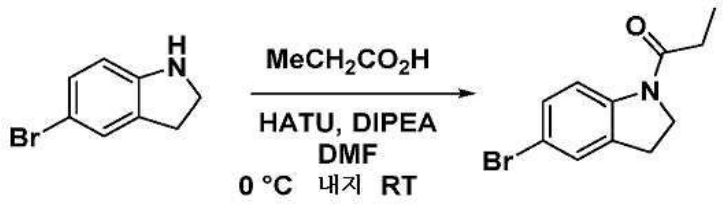


[0864]

[0865] DCM(5㎖) 중의 4-(1-(2-(벤질옥시) 아세틸) 인돌린-5-일)- *N*-(피리딘-3- 일메틸) 벤즈아마이드(100mg, 0.209mmol)의 용액에 BBr_3(262mg, 1.05mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 반응을 중단시킨 후에, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 4-(1-(2-하이드록시아세틸)인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(15mg, 18%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 388.61. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.65 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H).

[0866] ***4-(1-프로펀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤젠설폰아마이드(화합물 I-48)의 합성***

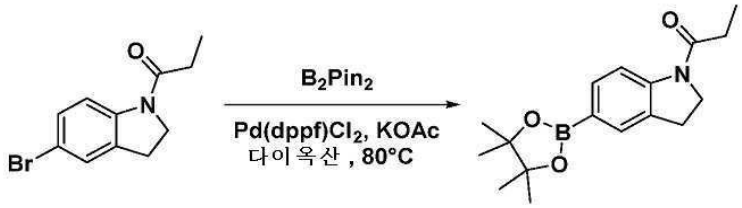
[0867] ***1-(5-브로모인돌린-1-일) 프로판-1-온의 제조***



[0868]

[0869] 5-브로모인돌린(3.0g, 15.2mmol)과 프로피온산(1.37g, 18.3mmol)으로부터 시작하여 일반적 절차 D를 수행하였다. 이 경우에, 시약을 0 ℃에 첨가하였고, 반응 혼합물을 RT까지 가온하였다. 1-(5-브로모인돌린-1-일) 프로판-1-온을 백색 고체(3.0g, 78%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 253.01, 255.52.

[0870] ***1-(5-(4,4,5,5- 테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온의 제조***

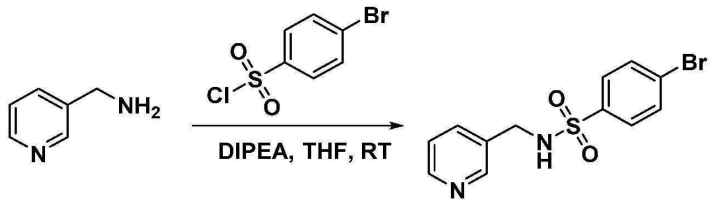


[0871]

[0872] 절차 G: 다이옥산(15㎖) 중의 1-(5-브로모인돌린-1-일) 프로판-1-온(1.5g, 5.9mmol)의 혼합물에 B_2Pin_2(1.65g, 6.5mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(240mg, 0.3mmol)와 KOAc(1.7g, 17.7mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v)

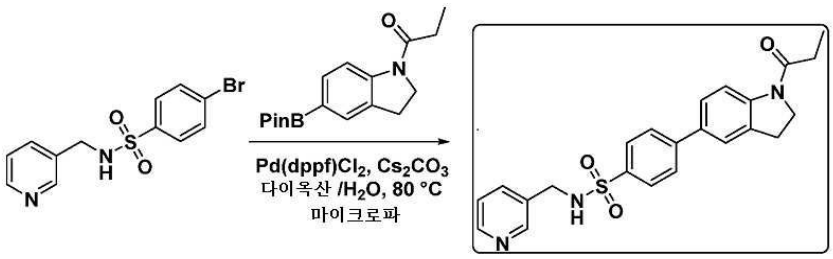
에 의해 정제하여 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온을 황색 고체(800㎎, 45%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 254.20.

[0873] ***4-브로모-N-(피리딘-3-일메틸) 벤젠설폰아마이드의 제조***

[0874] 

[0875] THF(5㎖) 중의 4-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤젠설폰아마이드(200㎎, 0.783㎜ol) 혼합물에 피리딘-3-일메탄아민(92.9㎎, 0.861㎜ol)과 DIPEA(303.1㎎, 2.349㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 중단시키고, 염수로 세척하고, EA로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v)에 의해 정제하여 4-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤젠설폰아마이드를 황색 고체(140㎎, 55%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 326.02, 328.33.

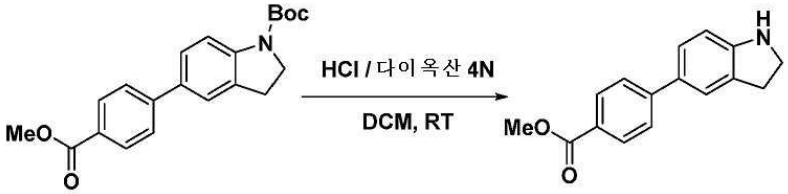
[0876] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤젠설폰아마이드(화합물 I-48)의 제조***

[0877] 

[0878] 4-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤젠설폰아마이드(100㎎, 0.31㎜ol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온으로부터 시작하여 절차 B를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 80 ℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의한 정제로 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤젠설폰아마이드를 백색 고체(18㎎, 13%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 422.23. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.31 - 8.25 (m, J = 15.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.68 - 7.61 (m, J = 11.3, 3.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

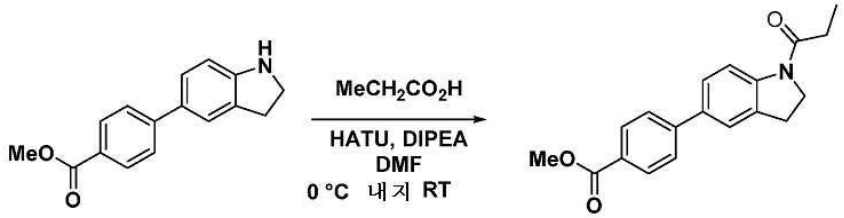
[0879] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-4-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-49)의 합성***

[0880] ***메틸 4-(인돌린-5-일) 벤조에이트의 제조***

[0881] 

[0882] 절차 E 후에, 메틸 4-(인돌린-5-일) 벤조에이트를 고체(1.5g, 95%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 254.14.

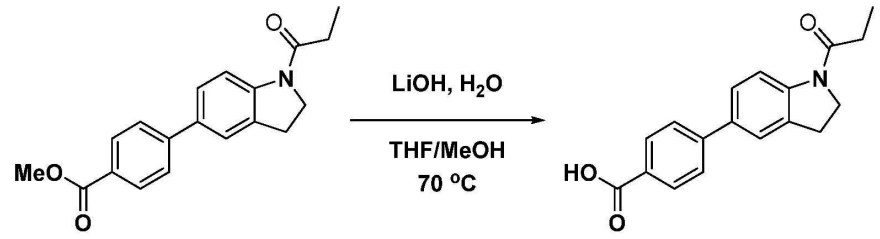
[0883] *메틸 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조에이트의 제조*



[0884]

[0885] 메틸 4-(인돌린-5-일) 벤조에이트(4.8g, 19.0mmol)와 프로피온산(1.7g, 22.7mmol)으로부터 시작하여 일반적 절차 D를 수행하였다. 이 경우에, 시약을 0 ℃에 첨가하였고, 반응 혼합물을 RT까지 가온하였다. 메틸 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조에이트를 고체(4.4g, 75%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 310.14.

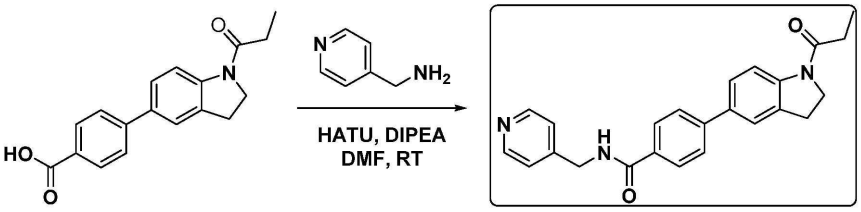
[0886] *4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산의 제조*



[0887]

[0888] 절차 C 후에, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(중간체 B)을 메틸 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조에이트(1.8g, 5.8mmol)로부터 백색 고체(1.3g, 76%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 296.09.

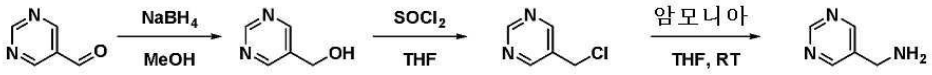
[0889] *4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-4-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-49)의 제조*

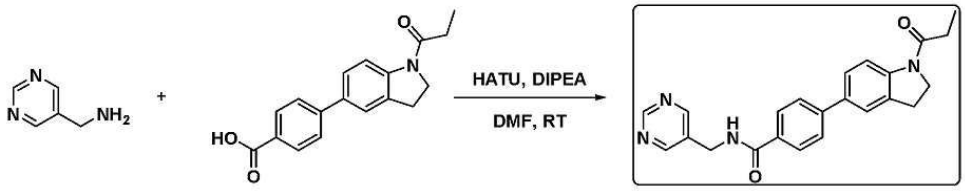


[0890]

[0891] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(100mg, 0.34mmol)과 피리딘-4-일메탄아민(44mg, 0.41mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-4- 일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(70mg, 53%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 386.22. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 - 8.45 (m, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 - 7.73 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0892] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리미딘-5-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-51)의 합성***





[0893]

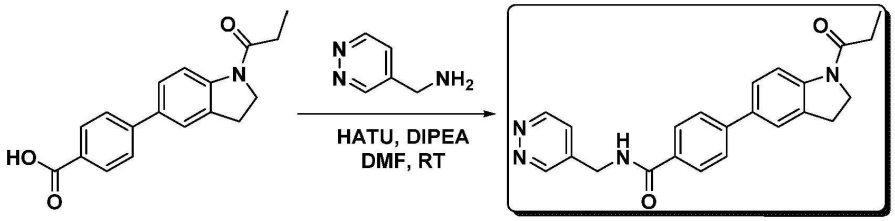
[0894] 0℃에서 MeOH(10㎖) 중의 피리미딘-5-카브알데하이드(500㎎, 4.6㎜ol) 용액에 $NaBH_4$ (262㎎, 6.9㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 염수로 세척하고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 피리미딘-5-일메탄올을 백색 고체(456㎎, 89%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) =111.13.

[0895] 0℃에서 THF(10㎖) 중의 피리미딘-5-일메탄올(410㎎, 3.7㎜ol) 용액에 $SOCl_2$(1.33g, 11.1㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, Na_2CO_3로 반응 중단시키고, 혼합물을 EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 5-(클로로메틸)피리미딘을 백색 고체(456㎎, 95%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 129.02/131.07.

[0896] THF 중의 5-(클로로메틸)피리미딘(200㎎, 1.56㎜ol) 용액에 $NH_3 \cdot H_2O$(4㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (피리미딘-5-일메탄아민 백색 고체(130㎎, 38%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 110.13.

[0897] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(238㎎, 0.8㎜ol)과 피리미딘-5-일메탄아민(130㎎, 1.2㎜ol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리미딘-5-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(38㎎, 12%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 387.24. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-9.06 (m, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.16 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.67-7.52(m, 2H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 1.13- 1.02 (m, 3H).

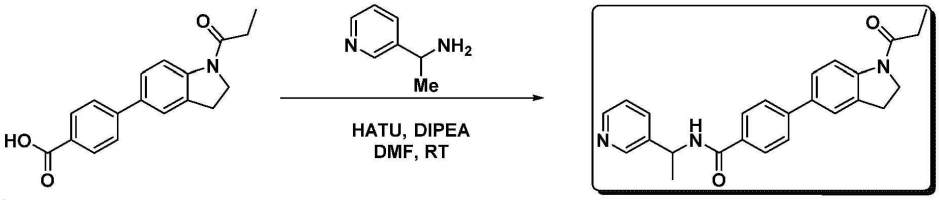
[0898] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리다진-4-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-52)의 합성***



[0899]

[0900] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(106㎎, 0.36㎜ol)과 피리다진-4-일메탄아민(50㎎, 0.33㎜ol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리다진-4-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(59㎎, 42%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 387.22. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 - 9.24 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

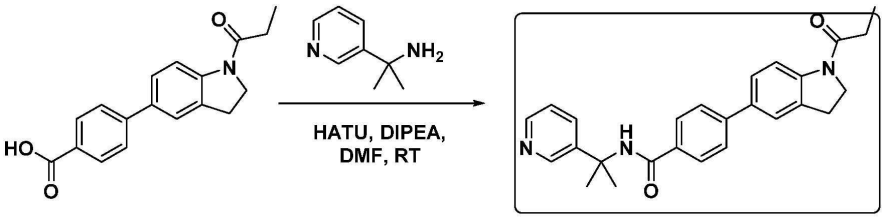
[0901] *4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(1-(피리딘-3-일)에틸)벤즈아마이드(화합물 I-57)의 합성*



[0902]

[0903] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(100mg, 0.34mmol)과 1-(피리딘-3-일)에탄-1-아민(38mg, 0.31mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(1-(피리딘-3-일)에틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(50mg, 40%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.20. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0904] *4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(2-(피리딘-3-일)프로판-2-일)벤즈아마이드(화합물 I-58)의 합성*

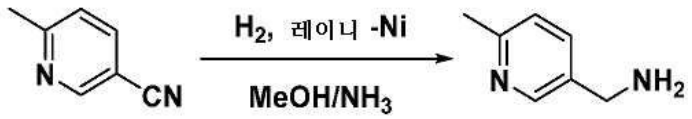


[0905]

[0906] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(80mg, 0.271mmol)과 2-(피리딘-3-일)프로판-2-아민(40 mg, 0.298mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(2-(피리딘-3-일)프로판-2-일)벤즈아마이드를 백색 고체(63mg, 56%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 414.32. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.71(m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0907] *N-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-59)의 합성*

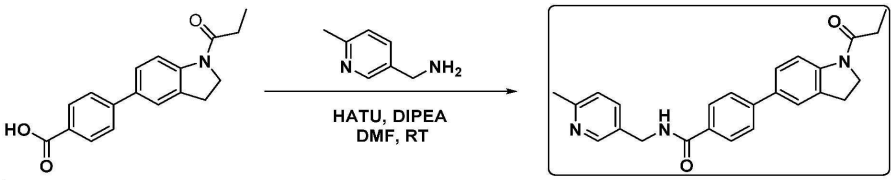
[0908] *(6-메틸피리딘-3-일) 메탄아민의 제조*



[0909]

[0910] 절차 H: MeOH/NH_3(7N, 10mL) 중의 6-메틸니코티노나이트릴(300mg, 2.54mmol)의 혼합물에 레이니 Ni(50mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 H_2 하에 교반하였다. 이어서, 여과시키고 나서, 여과액을 진공 하에 농축시켜 6-메틸피리딘-3-일) 메탄아민을 황색 오일(280mg, 90%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 123.30.

[0911] *N-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-59)의 제조*

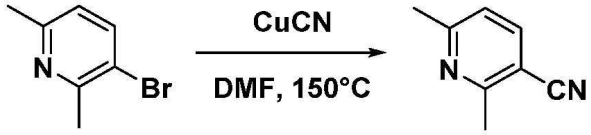


[0912]

[0913] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 (6-메틸피리딘-3-일) 메탄아민(50 mg, 0.41mmol)으로부터 시작하여, *N*-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일) 벤즈아마이드를 백색 고체(50mg, 36%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.32. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.47(m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0914] *N-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-60)의 합성*

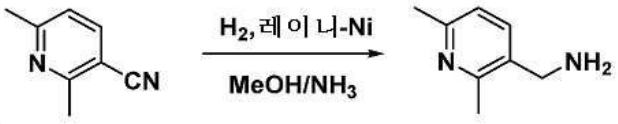
[0915] *2,6-다이메틸니코티노나이트릴의 제조*



[0916]

[0917] 절차 I: DMF(5mℓ) 중의 3-브로모-2,6-다이메틸피리딘(500mg, 2.69mmol)의 혼합물에 CuCN(480mg, 5.38mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 수성 NH_4Cl(85%)/$NH_3.H_2O$(15%), 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 10:1, v/v)에 의해 정제하여 2,6-다이메틸니코티노나이트릴을 황색 고체(210mg, 59%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 133.17.

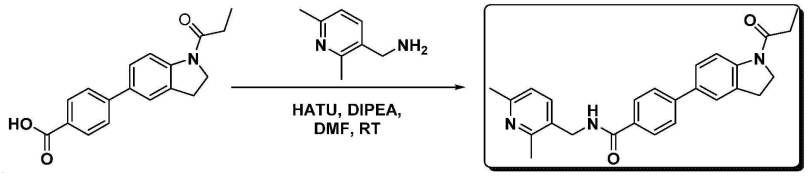
[0918] *(2,6-이메틸피리딘-3-일)메탄아민의 제조*



[0919]

[0920] 절차 H에 따라, (2,6-다이메틸피리딘-3-일) 메탄아민을 2,6-다이메틸니코티노나이트릴(100mg, 0.176mmol)로부터 황색 오일(60mg, 58%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 137.20.

[0921] *N-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-60)의 제조*



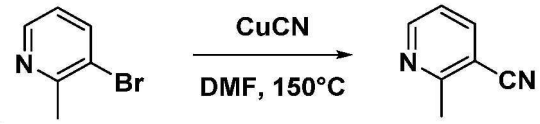
[0922]

[0923] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 (2,6-다이메틸피리딘-3-일) 메탄아민(50mg, 0.41mmol)으로부터 시작하여, *N*-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(41mg, 29%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 414.32. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H),7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J

= 5.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0924] ***N-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-61)의 합성***

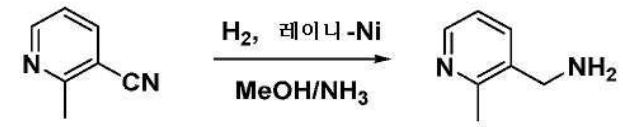
[0925] ***2-메틸니코티노나이트릴의 제조***



[0926]

[0927] 절차 I에 따라, 3-브로모-2-메틸피리딘(500mg, 2.9mmol)으로부터 2-메틸니코티노나이트릴을 황색 고체(110mg, 32%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 119.20.

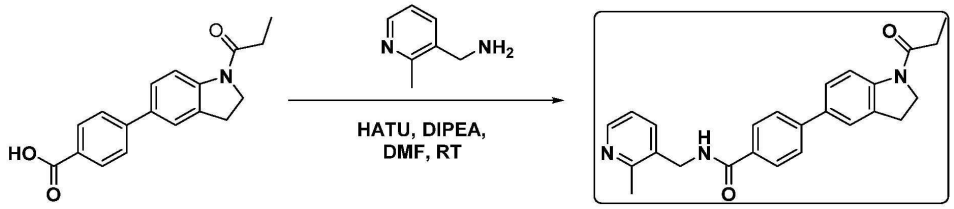
[0928] ***(2-메틸피리딘-3-일) 메탄아민의 제조***



[0929]

[0930] 절차 H에 따라: 2-메틸니코티노나이트릴(100mg, 0.85mmol)로부터 (2-메틸피리딘-3-일) 메탄아민을 황색 고체(80 mg, 77%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 123.71.

[0931] ***N-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-61)의 제조***

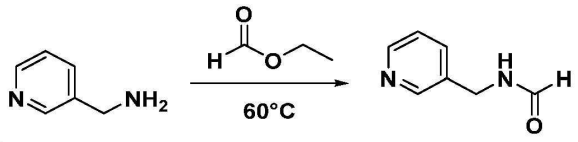


[0932]

[0933] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피일인돌린-5-일)벤조산(145mg, 0.49mmol)과 (2-메틸피리딘-3-일) 메탄아민(60 mg, 0.49mmol)으로부터 시작하여, *N*-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(41mg, 29%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.31. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H),7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0934] ***N-메틸-4-(1-프로피일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-62)의 합성***

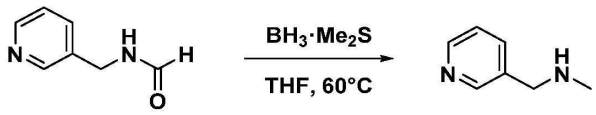
[0935] ***N-(피리딘-3-일메틸) 폼아마이드의 제조***



[0936]

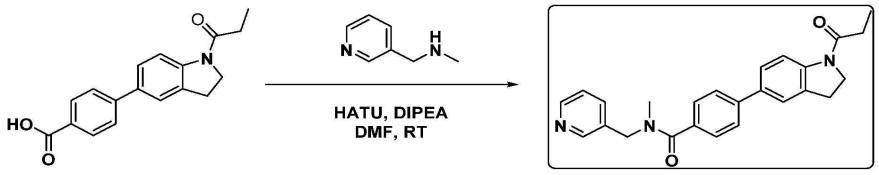
[0937] 에틸 포메이트(10㎖) 중의 피리딘-3-일메탄아민(1.0g, 9.2mmol)의 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 감압 하에 농축시켜 *N*-(피리딘-3-일메틸) 폼아마이드를 무색의 오일(1.0g, 79%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 137.06.

[0938] ***N-메틸-1-(피리딘-3-일) 메탄아민의 제조***

[0939] 

[0940] THF(20㎖) 중의 *N*-(피리딘-3-일메틸) 폼아마이드(500㎎, 3.6㎜ol)의 용액에 THF(10N, 3㎖) 중의 BH_3 · MeS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 수성 NH_4Cl과 염수로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 *N*-메틸-1-(피리딘-3-일)메탄아민을 황색 오일(600㎎, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 151.31.

[0941] ***N*-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-62)의 제조**

[0942] 

[0943] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100㎎, 0.34㎜ol)과 *N*-메틸-1-(피리딘-3-일)메탄아민(62㎎, 0.41㎜ol)으로부터 시작하여, *N*-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 황색 고체(36㎎, 26%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.31. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.90 - 8.68 (m, 2H), 8.44 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H),7.66 - 7.47 (m, 4H), 4.89 - 4.71 (m, 2H), 4.13 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

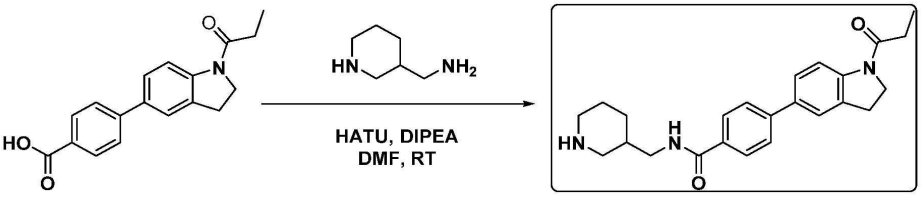
[0944] ***N*-(피페리딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-63)의 합성**

[0945] ***피페리딘-3-일메탄아민의 제조***

[0946] 

[0947] 0℃에서 THF(20㎖) 중의 4 피페리딘-3-카복스아마이드(500㎎, 3.9㎜ol) 용액에 $LiAlH_4$(300㎎, 7.8㎜ol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물(0.3㎖)을 첨가한 후에, NaOH(10%, 0.3㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 피페리딘-3-일메탄아민을 무색의 오일(200㎎, 44%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 115.20.

[0948] ***N*-(피페리딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-63)의 제조**

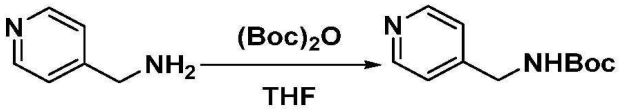
[0949] 

[0950] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100㎎, 0.34㎜ol)과 피페리딘-3-일메탄아민(43㎎, 0.38㎜ol)으로부터 시작하여, *N*-(피페리딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드를 백색 고체(31㎎, 23%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 392.33. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz,2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.79 - 1.26 (m, 6H), 1.08 (t, J = 7.3

Hz, 3H).

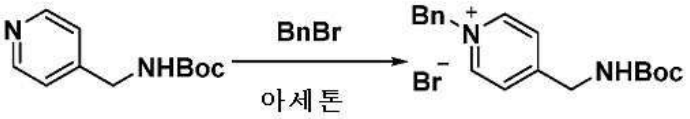
[0951] *4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-((1,2,3,6-테트라hydro피리딘-4- yl)메틸)벤즈아마이드(화합물 I-69)의 합성*

[0952] *tert-뷰틸 (피리딘-4-일메틸)카바메이트의 제조*

[0953] 

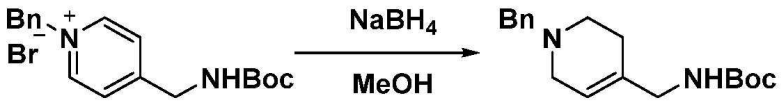
[0954] THF(30㎖) 중의 피리딘-4-일메탄아민(1.0g, 9.3mmol)의 혼합물에 DCM(20㎖) 중의 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트(2.1g, 9.4mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공 하에 농축시켜 *tert*-뷰틸(피리딘-4-일메틸)카바메이트를 무색의 오일(조질 1.9g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 209.33.

[0955] *1-벤질-4-(((tert-뷰톡시카보닐)아미노)메틸) 피리딘-1-이움 브로마이드의 제조*

[0956] 

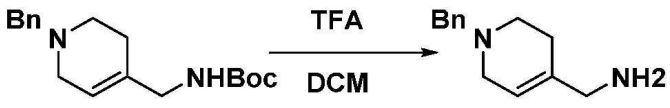
[0957] 아세톤(40㎖) 중의 *tert*-뷰틸 (피리딘-4-일메틸)카바메이트(1.9g, 9.3mmol)의 혼합물에 BnBr(2.4g, 14.1mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 1-벤질-4-(((*tert*-뷰톡시카보닐)아미노)메틸) 피리딘-1-이움 브로마이드를 청색 오일(조질 2.5g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 299.24.

[0958] *tert-뷰틸 ((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸)카바메이트의 제조*

[0959] 

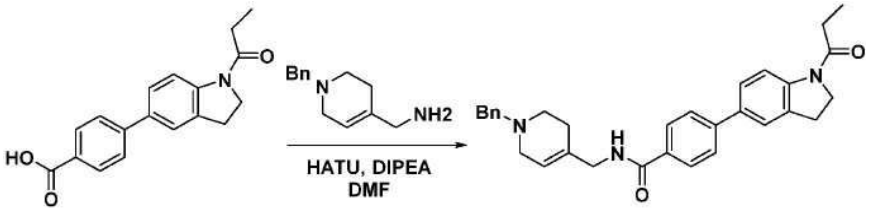
[0960] MeOH(15㎖) 중의 0℃에서, -벤질-4-(((*tert*-뷰톡시카보닐)아미노)메틸) 피리딘-1-이움 브로마이드(조질 2.5g, 9.3mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$(1.0g, 21.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, EA로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 3:1, v/v)에 의해 정제하여 *tert*-뷰틸 ((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일) 메틸)카바메이트를 황색 오일(1.7g, 60%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 304.29.

[0961] *(1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄아민의 제조*

[0962] 

[0963] DCM(10㎖) 중의 *tert*-뷰틸 ((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일) 메틸)카바메이트(200mg, 0.66mmol) 혼합물에 TFA(5㎖)를 첨가하였고, 이어서, 반응 혼합물을 RT에서 0.5시간에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄아민을 보라색 고체(조질 250mg, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 204.50.

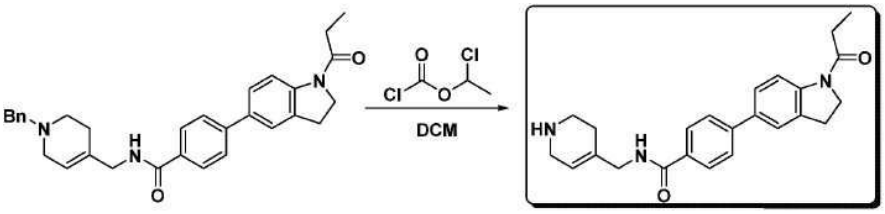
[0964] ***N-((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드의 제조***



[0965]

[0966] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(233㎎, 0.79㎜ol)과 (1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메탄아민(조질 250㎎, 0.66㎜ol)으로부터 시작하여, *N*-((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 고체(230㎎, 72%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 480.30.

[0967] ***모노포메이트 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-((1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4- 일)메틸)벤즈아마이드(화합물 I-69의 모노포메이트)의 제조***

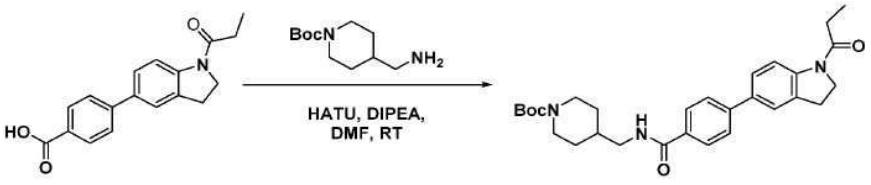


[0968]

[0969] DCM(3㎖) 중의 *N*-((1-벤질-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일) 메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(100㎎, 0.21㎜ol)의 용액에 1-클로로에틸카보노클로리데이트(44㎎, 0.31㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-((1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(11㎎, 13%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 390.22. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0970] ***N-(피페리딘-4-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-70)의 합성***

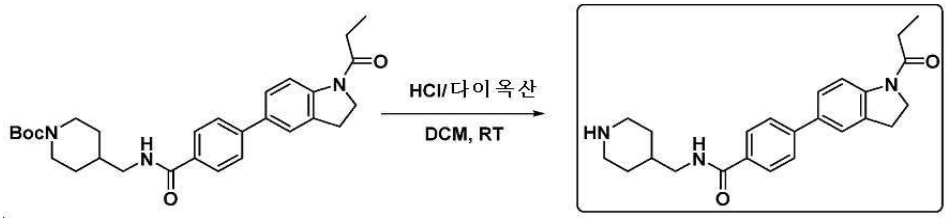
[0971] ***tert-뷰틸 4-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아미도)메틸) 피페리딘e-1-카복실레이트의 제조***



[0972]

[0973] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(120㎎, 0.41㎜ol)과 *tert*-뷰틸 4-(아미노메틸) 피페리딘-1-카복실레이트(105㎎, 0.49㎜ol)로부터 시작해서, *tert*-뷰틸 4-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아미도)메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체(200㎎, 99%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 436.36.

[0974] ***N-(피페리딘-4-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-70)의 제조***

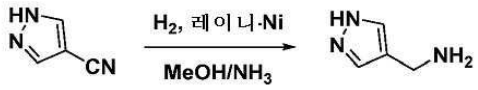


[0975]

[0976] *tert*-뷰틸 4-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아미도)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(200㎎, 0.40㎜ol)로부터 시작하여 절차 E를 수행하였다. 분취-HPLC (C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의한 정제로 *N*-(피페리딘-4-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(76㎎, 48%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 392.31. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 6H), 2.69 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0977] ***N-((1H-피라졸-4-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-72)의 합성***

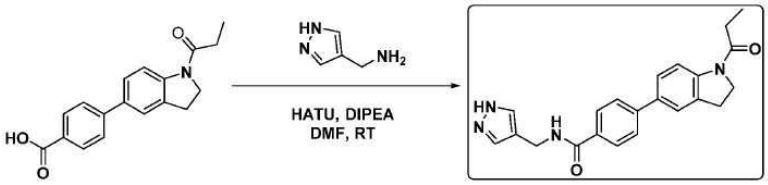
[0978] ***(1H-피라졸-4-일)메탄아민의 제조***



[0979]

[0980] 절차 H에 따라, (1H-피라졸-4-일)메탄아민을 황색 오일(60㎎, 66%)로서 1H-피라졸-4-카보나이트릴(100㎎, 0.93㎜ol)로부터 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 98.20.

[0981] ***N-((1H-피라졸-4-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-72)의 제조***

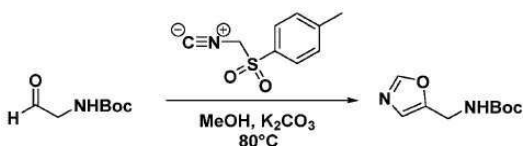


[0982]

[0983] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(182㎎, 0.62㎜ol)과 (1H-피라졸-4-일) 메탄아민(60㎎, 0.62㎜ol)으로부터 시작하여, *N*-((1H-피라졸-4-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(28㎎, 16%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 375.30. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.66 (s, 1H), 8.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H),7.66 - 7.47 (m, 4H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0984] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-((1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)메틸)벤즈아마이드(화합물 I-73)의 합성***

[0985] ***tert-뷰틸 (옥사졸-5-일메틸)카바메이트의 제조***



[0986]

[0987] MeOH(5㎖) 중의 *tert*-뷰틸 (피리딘-4-일메틸) 카바메이트(200㎎, 1.26㎜ol)의 혼합물에 K_2CO_3(521㎎, 3.77㎜ol)와 1-((아이소사이아노메틸)설폰일)-4-메틸벤젠(250㎎, 1.26㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동

안 교반하였다. 이어서, EA로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 *tert*-뷰틸 (옥사졸-5-일메틸)카바메이트를 무색의 오일(조질 80g, 64%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 199.20

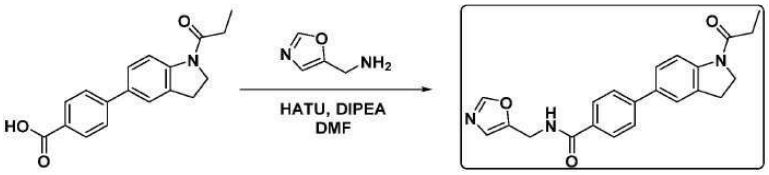
[0988] ***옥사졸-5-일메탄아민 하이드로클로라이드의 제조***



[0989]

[0990] 절차 E에 따라, *tert*-뷰틸 (옥사졸-5-일메틸)카바메이트(100mg, 0.34mmol)로부터 시작하여, 옥사졸-5-일메탄아민 하이드로클로라이드를 황색 고체(조질 40mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ 99.20 .

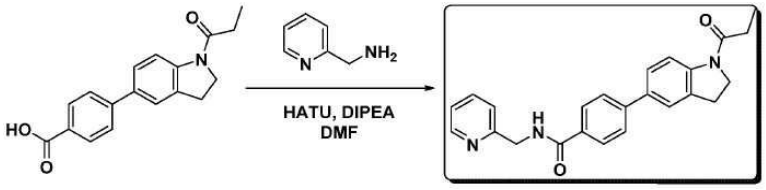
[0991] ***N-(옥사졸-5-일메틸)-4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-73)의 제조***



[0992]

[0993] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 옥사졸-5-일메탄아민 하이드로클로라이드(40mg, 0.40mmol)로부터 시작하여, *N*-(옥사졸-5-일메틸)-4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(12mg, 9%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 376.25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63(s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

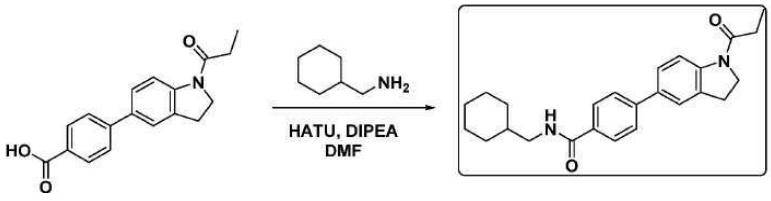
[0994] ***4-(1-프로피닐인돌린-5-일)-N-(피리딘-2-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-185)의 합성***



[0995]

[0996] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 피리딘-2-일메탄아민(48mg, 0.44mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로피닐인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-2-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(65mg, 49%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 386.18. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0997] ***N-(사이클로헥실메틸)-4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-186)의 합성***

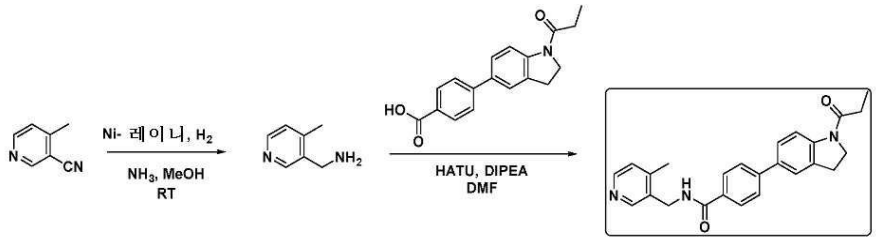


[0998]

[0999] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 사이클로헥실메탄아민(50mg, 0.44mmol)으로부터 시작하여, *N*-(사이클로헥실메틸)-4-(1-프로피닐인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(45mg, 34%)

로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 391.17. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 6H), 1.25 - 1.14 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 2H).

[1000] ***N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-188)의 합성***

[1001] 

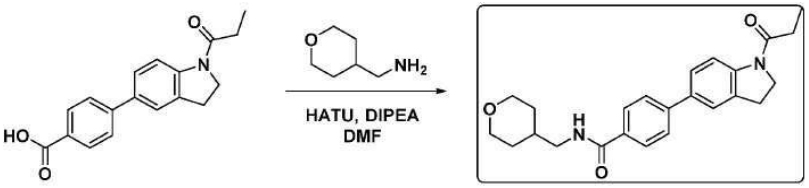
[1002] ***(4-메틸피리딘-3-일)메탄아민의 제조***

[1003] 절차 H에 따라, 4-메틸니코티노나이트릴(300mg, 2.54mmol)로부터 시작하여, (4-메틸피리딘-3-일)메탄아민을 무색의 오일(400mg, 정량적 수율)로서 얻었다.

[1004] ***N-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤즈아마이드의 제조***

[1005] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산(300mg, 1.02mmol)과 (4-메틸피리딘-3-일)메탄아민(250 mg, 2.03mmol)으로부터 시작하여, *N*-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체 (30mg, 7%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 400.30. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

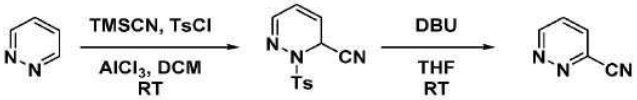
[1006] ***4-(1-프로피오일인돌린-5-일)-N-((테트라하이드로-2H-pyran-4-일)메틸)벤즈아마이드(화합물 I-191)의 합성***

[1007] 

[1008] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민(51mg, 0.44mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로피오일인돌린-5-일)-*N*-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(47mg, 35%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 393.32. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 6H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1009] ***4-(1-프로피오일인돌린-5-일)-N-(피리다진-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-197)의 합성***

[1010] ***피리다진-3-카보나이트릴***

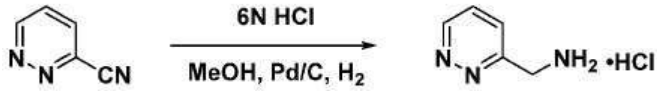
[1011] 

[1012] DCM(300mℓ) 중의 피리다진 (2.0g, 25.0mmol) 용액에 트라이메틸실릴 사이아나이드(6mℓ, 45mmol)와 염화알루미늄(10mg, 0.075mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반한 후에, DCM(10mℓ) 중의 4-메틸벤젠설폰

일 클로라이드(8.2g, 43mmol) 용액을 30분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 얻어진 밝은 오렌지색 용액을 RT에서 밤새 교반하면서 두었다. 반응 혼합물을 농축시켜 밝은 갈색 고체를 제공하였다. 이 물질에 EtOH(50㎖)를 첨가하였다. 백색 침전물이 보였고, 이를 여과시키고 나서, 에탄올로 세척하여 2-토실-2,3-다이하이드로피리다진-3-카보나이트릴(조질 6.0g, 정량적 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 262.

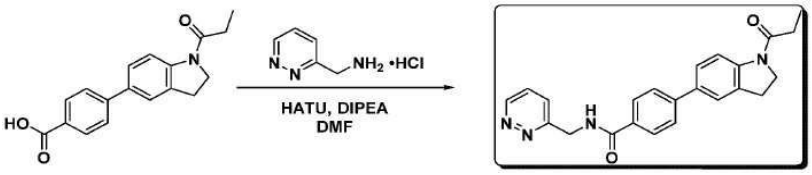
[1013] 무수 THF(30㎖) 중의 2-토실-2,3-다이하이드로피리다진-3-카보나이트릴(조질 6.0g, 25mmol)의 용액에 DBU(4㎖, 26.3mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액(20㎖)의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 얻어진 혼합물을 물(30㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 피리다진-3-카보나이트릴 백색 고체(1.4g, 53%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 106.13.

[1014] ***피리다진-3-일메탄아민 하이드로클로라이드의 제조***

[1015] 

[1016] MeOH(10㎖) 중의 피리다진-3-카보나이트릴(500mg, 4.7mmol)에 HCl 6N(2㎖, 12mmol)을 첨가한 후에 Pd/C(50mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 파르(Parr) 진탕기 상에서 2시간 동안 40 psig 수소에서 유지하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)®규조토)를 통해 여과시키고, 100㎖의 MeOH로 세척하고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 톨루엔으로 수회 공비혼합하여 피리다진-3-일메탄아민 하이드로클로라이드를 진한 갈색 고체(조질 500mg, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 110.15.

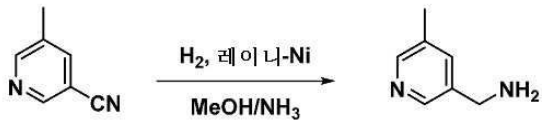
[1017] ***4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리다진-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-197)의 제조***

[1018] 

[1019] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(150mg, 0.51mmol)과 피리다진-3-일메탄아민 하이드로클로라이드(88mg, 0.61mmol)로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리다진-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(35mg, 18%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 387.28. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27(t, J=5.9 Hz, 1H), 9.15 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5 Hz,2H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

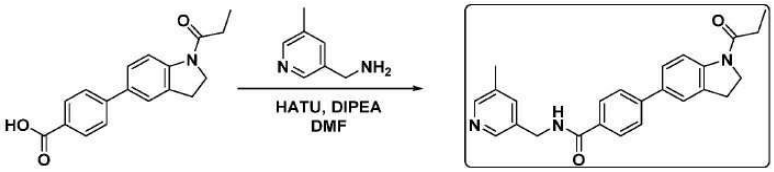
[1020] ***N-((5-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-198)의 합성***

[1021] ***(5-메틸피리딘-3-일)메탄아민의 제조***

[1022] 

[1023] 절차 H에 따라, 5-메틸니코티노나이트릴(100mg, 0.85mmol)로부터 (5-메틸피리딘-3-일)메탄아민을 황색 고체(70mg, 67%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 123.12.

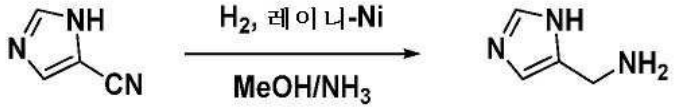
[1024] ***N-((5-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-198)의 제조***

[1025] 

[1026] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 (5-메틸피리딘-3-일)메탄아민(75mg, 0.61mmol)으로부터 시작하여, *N*-((5-메틸피리딘-3-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(60mg, 29%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.38. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz,2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

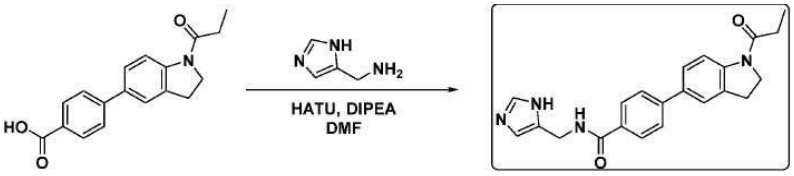
[1027] ***N-((1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤즈아마이드(화합물 I-199)의 합성***

[1028] ***(1H-이미다졸-5-일)메탄아민의 제조***

[1029] 

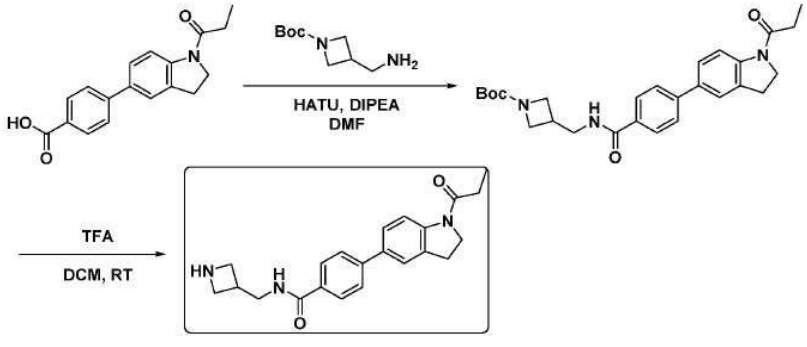
[1030] 절차 H에 따라, 1H-이미다졸-5-카보나이트릴(100mg, 1.1mmol)로부터 (1H-이미다졸-5-일)메탄아민을 황색 고체(100mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 98.22.

[1031] ***N-((1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-199)의 제조***

[1032] 

[1033] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(150mg, 0.51mmol)과 (1H-이미다졸-5-일)메탄아민(60mg, 0.61mmol)으로부터 시작하여, *N*-((1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(7.8mg, 4%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 375.14. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H),7.58 - 7.51 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1034] ***N-(아제티딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-200)의 합성***

[1035] 

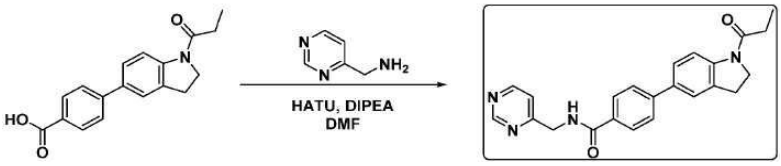
[1036] ***tert-뷰틸 3-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아미도)메틸)아제티딘-1-카복실레이트의 제조***

[1037] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100㎎, 0.34㎜ol)과 *tert*-뷰틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카복실레이트(82㎎, 0.44㎜ol)로부터 시작하여, *tert*-뷰틸 3-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아미도)메틸)아제티딘-1-카복실레이트를 백색 고체(120㎎, 75%)로서 얻었다.

[1038] ***N*-(아제티딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드(화합물 I-200)의 제조**

[1039] DCM(5㎖) 중의 *tert*-뷰틸 3-((4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아미도)메틸)아제티딘-1-카복실레이트(100㎎, 0.22㎜ol) 용액에 TFA(2㎖)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 수 중의 10~100% 아세토나이트릴)에 의해 정제하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤즈아마이드를 백색 고체(12.9㎎, 16%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 364.22. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.77 - 8.69 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1040] ***4*-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리미딘-4-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-204)의 합성**

[1041] 

[1042] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(150㎎, 0.51㎜ol)과 피리미딘-4-일메탄아민(61㎎, 0.56㎜ol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리미딘-4-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(33㎎, 16%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m*/*z* $(M+H)^+$ = 387.23. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.22 (t, J=5.9 Hz, 1H), 9.12 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H),7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H),2.49 - 2.47 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

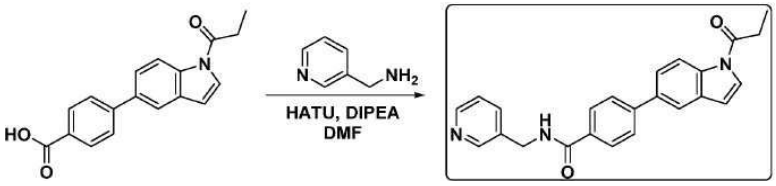
[1043] ***4*-(1-프로핀일-1*H*-인돌-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-90)의 합성**

[1044] ***4*-(1-프로핀일-1*H*-인돌-5-일)벤조산의 제조**

[1045] 

[1046] 다이옥산(10㎖) 중의 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(200㎎, 0.68㎜ol) 혼합물에 DDQ(310㎎, 1.36㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 40시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(1-프로핀일-1H-인돌-5-일)벤조산을 적색 고체(150㎎, 75%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m*/*z* $(M)^+$ = 294.13.

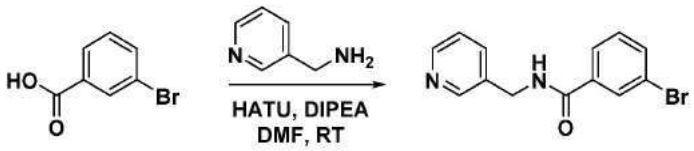
[1047] ***4*-(1-프로핀일-1*H*-인돌-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-90)의 제조**

[1048] 

[1049] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 옥사졸4-(1-프로핀일-1H-인돌-5-일)벤조산으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일-1H-인돌-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(24mg, 18%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 382.00. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 4H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H),3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

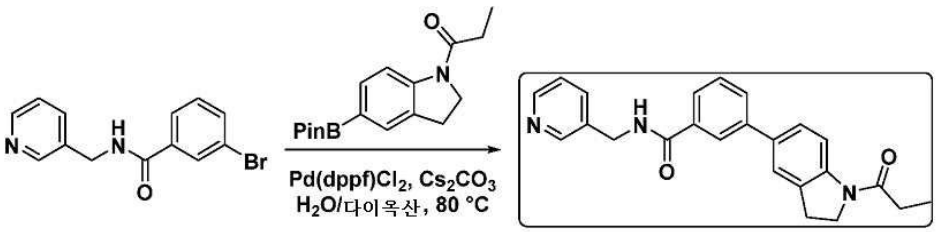
[1050] ***3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-50)의 합성***

[1051] ***3-브로모-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드의 제조***

[1052] 

[1053] 일반적 절차 D에 따라, 3-브로모벤조산(300mg, 1.49mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(146mg, 1.36mmol)으로부터 시작하여, 3-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 무색의 오일(600mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 290.20, 292.33.

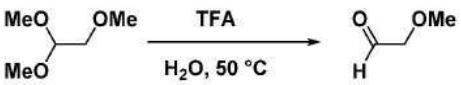
[1054] ***3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-50)의 제조***

[1055] 

[1056] 3-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(150mg, 0.52mmol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온(233mg, 0.78mmol)으로부터 시작하여 절차 B를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 80℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의한 정제 후에, 3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(17 mg, 8%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 386.22.

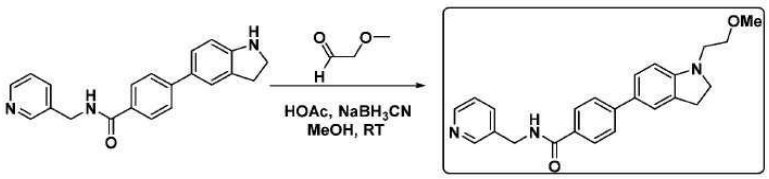
[1057] ***4-(1-(2-메톡시에틸)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-53)의 합성***

[1058] ***2-메톡시아세트알데하이드의 제조***

[1059] 

[1060] H_2O(1mℓ) 중의 1,1,2-트라이메톡시에탄(132mg, 0.46mmol) 용액에 TFA(1mℓ)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 5분 동안 교반하였다. 얻어진 무색 용액을 다음의 단계에서와 같이 사용하였다.

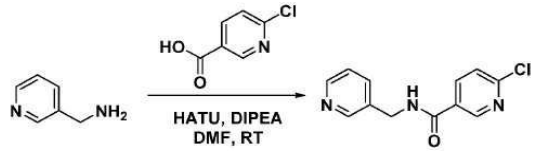
[1061] ***4-(1-(2-메톡시에틸)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-53)***의 제조

[1062] 

[1063] MeOH(5㎖) 중의 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(190㎎, 0.58㎜ol) 용액에 AcOH(34㎎, 0.58㎜ol)를 첨가한 후에 상기 얻은 2-메톡시아세트알데하이드(0.46㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 5분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시킨 후에 $NaBH_3CN$을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 반응을 중단시킨 후에, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 4-(1-(2-메톡시에틸)인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(20㎎, 8%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 388.25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 - 9.01 (m, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 6.61 - 6.54 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 5H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

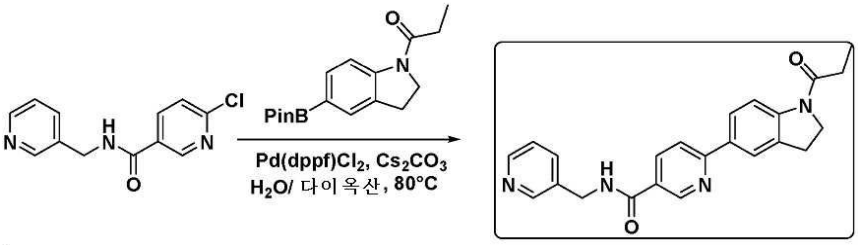
[1064] ***6-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 니코틴아마이드(화합물 I-54)의 합성***

[1065] ***6-클로로-N-(피리딘-3-일메틸) 니코틴아마이드의 제조***

[1066] 

[1067] 일반적 절차 D에 따라, 6-클로로니코틴산(300㎎, 1.9㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(226㎎, 2.1㎜ol)으로부터 시작하여, 6-클로로-*N*-(피리딘-3-일메틸) 니코틴아마이드를 백색 고체(320㎎, 68%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 247.20, 249.33

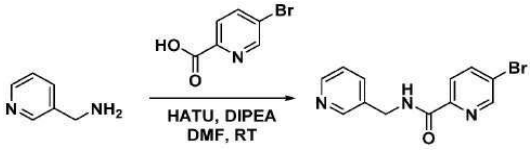
[1068] ***6-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드(화합물 I-54)의 제조***

[1069] 

[1070] 6-클로로-N-(피리딘-3-일메틸) 니코틴아마이드(136㎎, 0.55㎜ol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온(200㎎, 0.66㎜ol)으로부터 시작하여 절차 B를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 80℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의한 정제 후에, 6-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드를 백색 고체(20㎎, 9%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 387.20. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

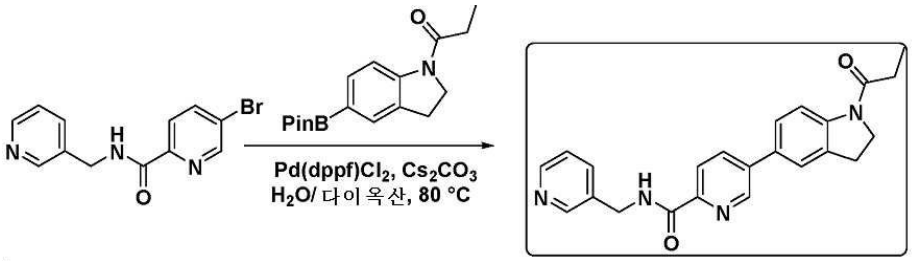
[1071] ***5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 피콜린아마이드(화합물 I-55)의 합성***

[1072] ***5-브로모-N-(피리딘-3-일메틸) 피콜린아마이드의 제조***

[1073] 

[1074] 일반적 절차 D에 따라, 5-브로모피콜린산(300㎎, 1.49㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(147㎎, 1.36㎜ol)으로부터 시작하여, 5-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 피콜린아마이드를 고체(220㎎, 55%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 291.99, 293.98.

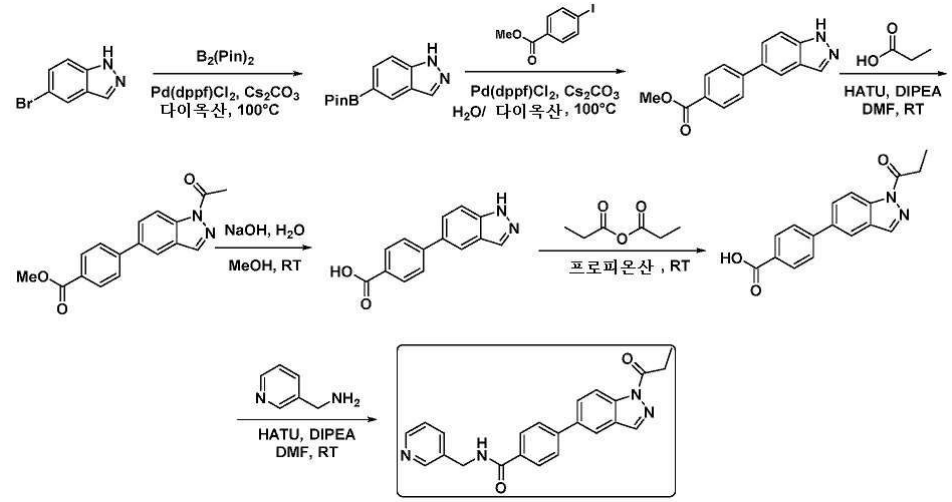
[1075] ***5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드(화합물 I-55)의 제조***



[1076]

[1077] 5-브로모-*N*-(피리딘-3-일메틸) 피콜린아마이드(160㎎, 0.55㎜ol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일) 프로판-1-온(200㎎, 0.66㎜ol)으로부터 시작하여 절차 B를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 80℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의한 정제 후에, 5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드를 백색 고체(35㎎, 16%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 387.12. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 4.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1078] ***4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-56)의 합성***



[1079]

[1080] 5-브로모-1H-인다졸(3.0g, 15.2㎜ol), 다이옥산(30㎖) 중의 비스(피나콜라토)다이보론(7.7g, 30.4㎜ol)과 Cs_2CO_3(9.9g, 30.4㎜ol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(1.24g, 1.52㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서, 염수로 세척하고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 백색 고체(정량적 수율)로서 제공하였다. 조질의 물질을 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 245.37.

[1081] 절차 J: 다이옥산/H_2O(40/8㎖) 중의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(3.7g, 15.2㎜ol), 메틸 4-아이오도벤조에이트(4.4g, 16.7㎜ol), Cs_2CO_3(850㎎, 8.0㎜ol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(1.24g, 1.52㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이를 EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(1H-인다졸-5-일)벤조에이트를 백색 고체(2.8g, 73%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 253.46.

[1082] 일반적 절차 D에 따라, 메틸 4-(1H-인다졸-5-일)벤조에이트(2.8g, 11.0mmol)와 프로피온산(1.3g, 16.5mmol)으로부터 시작하여, 메틸 4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)벤조에이트를 백색 고체(1.2g, 35%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) =309.33.

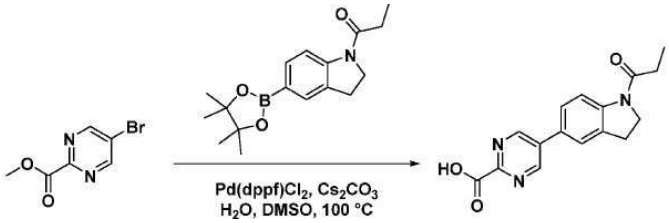
[1083] MeOH(10㎖) 중의 메틸 4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)벤조에이트(700mg, 2.27mmol)의 용액에 NaOH 4N(2.8㎖, 11.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, HCl 4N로 산성화시켰다. 조질 물질을 EA로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후에, 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(1H-인다졸-5-일)벤조산을 백색 고체(470mg, 86%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 239.33.

[1084] 프로피온산(10㎖) 중의 4-(1H-인다졸-5-일)벤조산(450mg, 1.9mmol) 용액에 프로피온산 무수물(495mg, 3.8mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 농축시키고 나서, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)벤조산을 백색 고체(370mg, 67%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 295.57.

[1085] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(74mg, 0.68mmol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일-1H-인다졸-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(30mg, 23%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* (M+H) = 385.33. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26(d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.39 -7.35 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

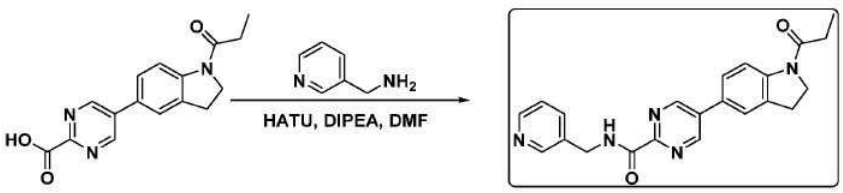
[1086] ***5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-2-카복스아마이드(화합물 I-65)의 합성***

[1087] ***메틸 5-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-2-카복실레이트의 제조***

[1088] 

[1089] DMSO/H_2O 중의 4 메틸 5-브로모피리미딘-2-카복실레이트(100mg, 0.46mmol)의 혼합물에 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일)프로판-1-온(138mg, 0.46mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(41mg, 0.05mmol)와 Cs_2CO_3(450mg, 1.38mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로파 하에 40분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM으로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의해 정제하여, 5-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-2-카복실산을 황색 고체(190mg, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 298.35.

[1090] ***5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 피리미딘-2-카복스아마이드(화합물 I-65)의 제조***

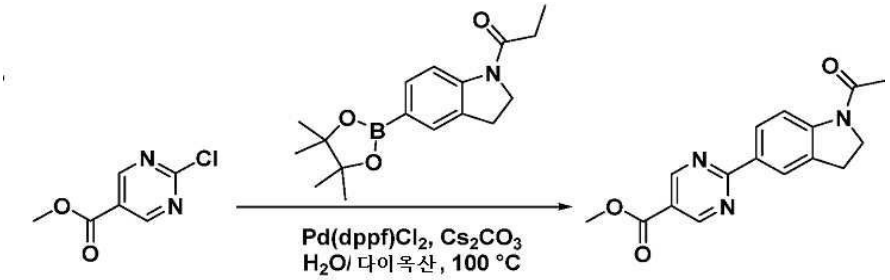
[1091] 

[1092] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.34mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(43mg, 0.40mmol)으로부터 시작하여, 5-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-2-카복스아마이드를 백색 고체(37mg, 28%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 388.59. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s,

1H),7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

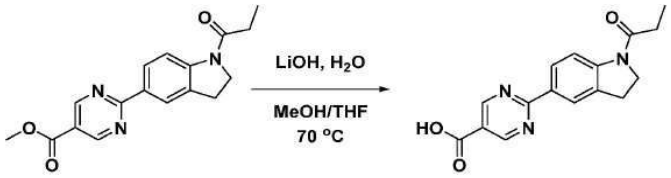
[1093] ***2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-5-카복스아마이드(화합물 I-66)의 합성***

[1094] ***메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조***

[1095] 

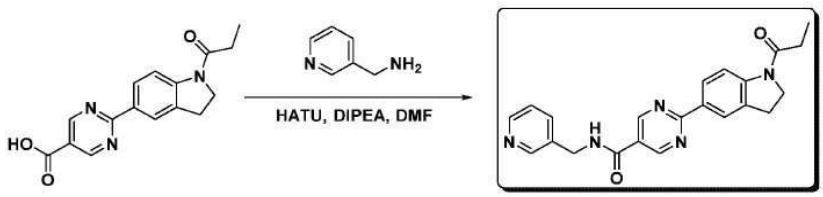
[1096] 메틸 2-클로로피리미딘-5-카복실레이트(300mg, 1.32mmol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 인돌린-1-일)프로판-1-온(398mg, 1.32mmol)으로부터 시작하여 절차 J를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의한 정제 후에, 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실레이트를 황색 고체(50mg, 12%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 312.13.

[1097] ***2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실산의 제조***

[1098] 

[1099] 절차 C에 따라, 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실레이트(50mg, 0.16mmol)로부터 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실산을 황색 고체(40mg, 84%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 298.14.

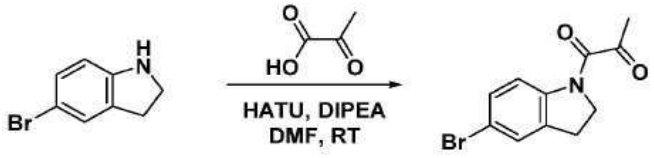
[1100] ***2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 피리미딘-5-카복스아마이드(화합물 I-66)의 제조***

[1101] 

[1102] 일반적 절차 D에 따라, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)피리미딘-5-카복실산과 피리딘-3-일메탄아민(16.2mg, 0.15mmol)으로부터 시작하여, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 피리미딘-5-카복스아마이드를 백색 고체(11mg, 22%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 388.77. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.24 - 8.14(m, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1103] ***4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3- 일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-68)의 합성***

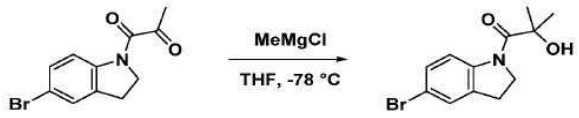
[1104] *1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온의 제조*



[1105]

[1106] 일반적 절차 D에 따라, 5-브로모인돌린(1.5g, 7.6mmol)과 2-옥소프로판산(800mg, 9.0mmol)으로부터 시작하여, 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온을 백색 고체(250mg, 20%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M-56)^+$ = 268.00.

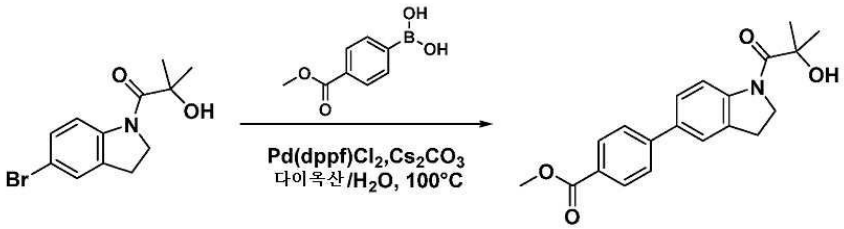
[1107] *1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온의 제조*



[1108]

[1109] THF(10㎖) 중의 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온(1.2g, 4.5mmol)의 혼합물에 -78℃에서 THF(3M, 2.3㎖, 6.98mmol) 중의 MeMgCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 5시간 동안 교반하였다. 수성 NH_4Cl을 이용하여 반응을 중단시킨 후에, 반응 혼합물을 EA로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v)에 의해 정제하여 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온을 백색 고체(1.0g, 77%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M-56)^+$ = 284.12.

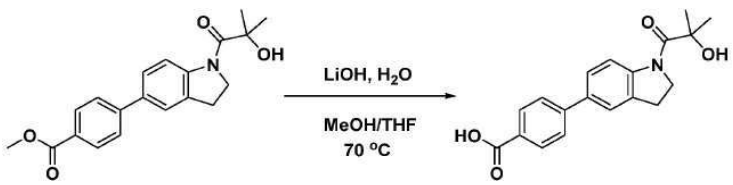
[1110] *메틸 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일) 벤조에이트의 제조*



[1111]

[1112] 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1,2-다이온(300mg, 1.06mmol)과 (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(286mg, 1.59mmol)으로부터 시작하여 절차 J를 수행하였다. 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v) 후에, 메틸 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일)벤조에이트를 황색 고체(200mg, 55%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 340.25.

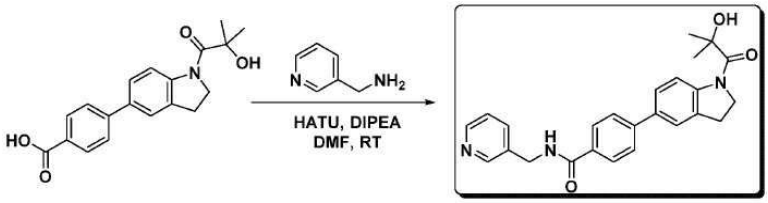
[1113] *4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일) 벤조산의 제조*



[1114]

[1115] 절차 C에 따라, 메틸 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일) 벤조에이트(200mg, 0.59mmol)로부터 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일) 벤조산을 백색 고체(200mg, 정량적 수율)로서 얻었다, LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 326.41.

[1116] ***4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-68)의 제조***

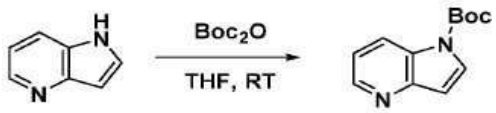


[1117]

[1118] 일반적 절차 D에 따라, 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일) 벤조산(200㎎, 0.62㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(80㎎, 0.74㎜ol)으로부터 시작하여, 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로판오일)인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(15㎎, 6%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 416.30. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.13 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 4H), 3.16 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H).

[1119] ***4-(1-프로핀일-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-71)의 합성***

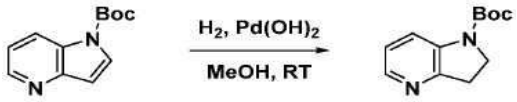
[1120] ***tert-뷰틸 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트의 제조***



[1121]

[1122] THF(30㎖) 중의 1H-피롤로[3,2-b]피리딘(1.0g, 9.0㎜ol)의 혼합물에 DCM(20㎖) 중의 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트(2.1g, 9.4㎜ol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 진공 하에 농축시켜 *tert*-뷰틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트를 황색 오일(1.9g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 209.23.

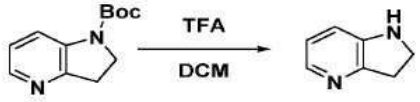
[1123] ***tert-뷰틸 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트의 제조***



[1124]

[1125] EtOH(20㎖) 중의 *tert*-뷰틸 5-브로모인돌린-1-카복실레이트(조질 5.0g, 22.9㎜ol)의 혼합물에 $Pd(OH)_2$(200㎎)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12시간 동안 H_2 하에 교반하였다. 이어서, 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 *tert*-뷰틸 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트를 검정 오일(조질 5.0g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$= 221.19.

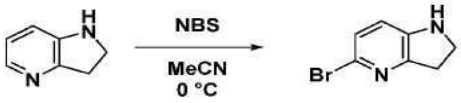
[1126] ***2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘의 제조***



[1127]

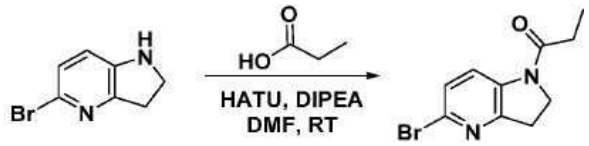
[1128] DCM(15㎖) 중의 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트(조질 5.0g, 22.9㎜ol) 혼합물에 TFA(5㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 수성 $NaHCO_3$과 MeOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘을 적색 오일(조질 5.0g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-56)^+$ = 121.12.

[1129] *5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘의 제조*

[1130] 

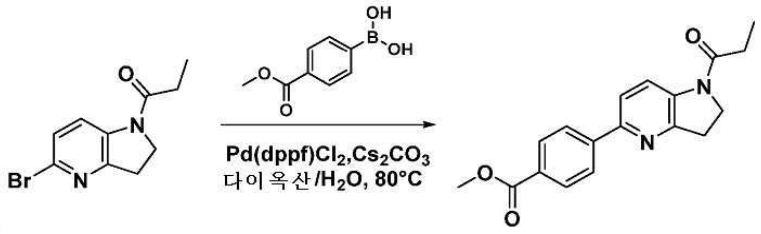
[1131] 절차 K: 0℃에서 THF(20㎖) 중의 4 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(조질 5.0g, 22.9mmol)에 NBS(25.2mg, 1.1mmol)를 20분 이내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, IPA로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 4:1, v/v)에 의해 정제하여 5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘을 적색 고체(1.5g, 33%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 199.07, 201.06.

[1132] *1-(5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일) 프로판-1-온의 제조*

[1133] 

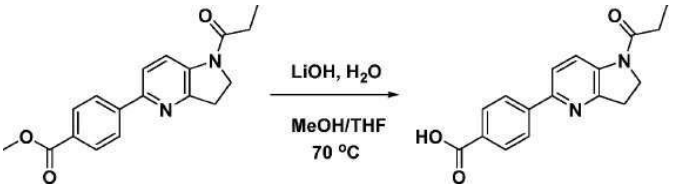
[1134] 일반적 절차 D에 따라, 5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(500mg, 2.5mmol)과 프로피온산(222mg, 3.0mmol)으로부터 시작하여, 1-(5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일) 프로판-1-온을 불그스름한 고체(400mg, 63%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 255.04, 257.04.

[1135] *메틸 4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b] 피리딘-5-일)벤조에이트의 제조*

[1136] 

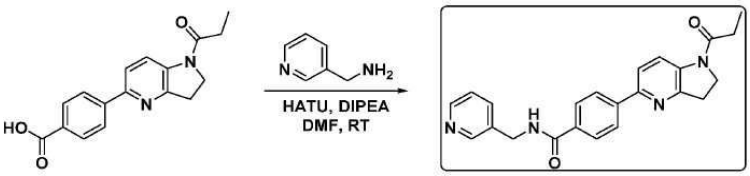
[1137] 1-(5-브로모-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일) 프로판-1-온(150mg, 0.59mmol)과 (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(128mg, 0.71mmol)으로부터 시작하여 절차 B를 수행하였다. 이 경우에, 반응 혼합물을 80℃에서 마이크로파 하에 1시간 동안 교반하였다. 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의한 정제 후에, 4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b] 피리딘-5-일)벤조에이트를 백색 고체(90mg, 50%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 311.23.

[1138] *4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일) 벤조산의 제조*

[1139] 

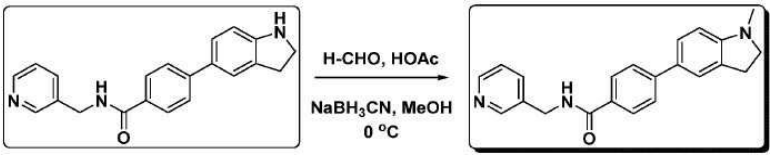
[1140] 절차 C에 따라, 4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b] 피리딘-5-일) 벤조에이트(90mg, 0.29mmol)로부터 4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)벤조산을 백색 고체(50mg, 58%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 297.14.

[1141] *4-(1-프로피닐-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)- N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-71)의 제조*

[1142] 

[1143] 절차 D에 따라, 4-(1-프로핀일-2,3-다이하이드로-1H-피롤로 [3,2-b]피리딘-5-일) 벤조산(50㎎, 0.169㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(22㎎, 0.203㎜ol)으로부터 시작하여, 4-(1-프로핀일-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(20㎎, 30%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 387.33. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)) δ 9.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

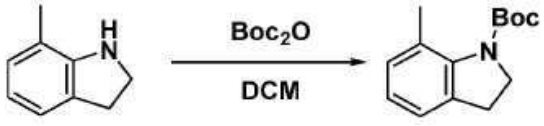
[1144] ***4-(1-메틸인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-75)의 합성***

[1145] 

[1146] 0℃에서 MeOH(10㎖) 중의 4-(인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(200㎎, 0.5㎜ol) 용액에, 폼알데하이드(22㎎, 0.6㎜ol)와 HOAc(30㎎, 0.5㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가 30분 동안 교반하였다. 이어서, 수성 $NaHCO_3$을 이용하여 반응 중단시키고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 H_2O 중의 40 내지 100% MeCN)에 의해 정제하여 4-(1-메틸인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(31㎎, 18%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 344.20. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 - 9.03 (m, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 - 7.70 (m, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, J = 10.6, 2.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 6.61 - 6.55 (m, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).

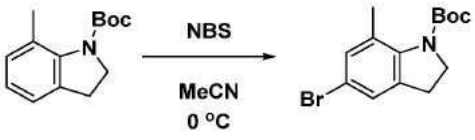
[1147] ***4-(7-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-17)의 합성***

[1148] ***tert-뷰틸 7-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[1149] 

[1150] 절차 A에 따라, 7-메틸인돌린(5.2g, 39.1㎜ol)으로부터 시작하여, *tert*-뷰틸 7-메틸인돌린-1-카복실레이트를 백색 고체(6.0g, 66%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 134.17.

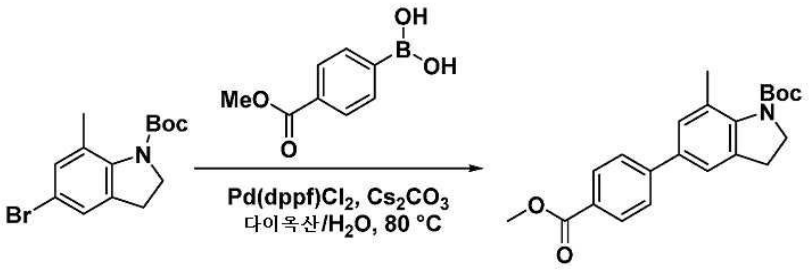
[1151] ***tert-뷰틸 5-브로모-7-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[1152] 

[1153] 절차 K에 따라, *tert*-뷰틸 7-메틸인돌린-1-카복실레이트(조질, 25.8㎜ol)로부터 *tert*-뷰틸 5-브로모-7-메틸인돌

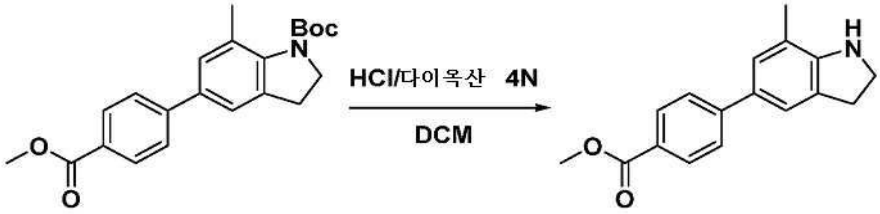
린-1-카복실레이트를 황색 고체(11.0g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 313.33, 315.22.

[1154] *tert-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-7-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조*

[1155] 

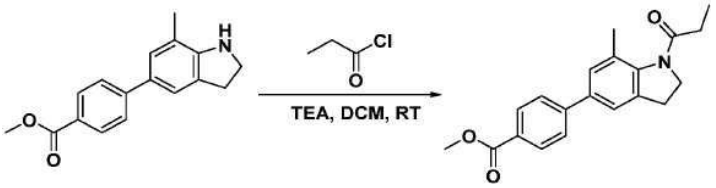
[1156] 절차 B에 따라, *tert*-뷰틸 5-브로모-7-메틸인돌린-1-카복실레이트(2.0g, 6.4mmol)와 (4-(메톡시카보닐)페닐) 보론산(1.7g, 9.6mmol)으로부터 *tert*-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-7-메틸인돌린-1-카복실레이트를 백색 고체(1.8g, 76%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M-100)^+$ = 268.21.

[1157] *메틸 4-(7-메틸인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*

[1158] 

[1159] 절차 E에 따라, *tert*-뷰틸 5-(4-(메톡시카보닐)페닐)-7-메틸인돌린-1-카복실레이트(1.0g, 2.7mmol)로부터 시작하여, 메틸 4-(7-메틸인돌린-5-일)벤조에이트를 황색 고체(800mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 268.32.

[1160] *메틸 4-(7-메틸-1-프로피일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*

[1161] 

[1162] 절차 L: DCM(10㎖) 중의 메틸 4-(7-메틸인돌린-5-일)벤조에이트(500mg, 2.7mmol) 용액에 TEA(880mg, 8.2mmol)를 첨가하고, 이어서, DCM(5㎖) 중의 염화프로피일(380mg, 4.1mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 4-(7-메틸-1-프로피일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(900mg, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 324.22.

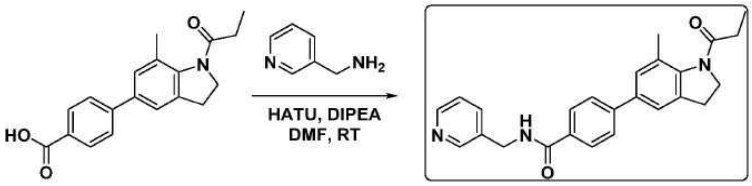
[1163] *4-(7-메틸-1-프로피일인돌린-5-일)벤조산의 제조*

[1164] 

[1165] 절차 F에 따라, 메틸 4-(7-메틸-1-프로피일인돌린-5-일)벤조에이트(500mg, 1.55mmol)로부터 시작하여, 4-(7-메틸

-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(421mg, 88%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 310.21.

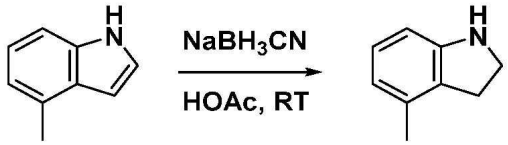
[1166] ***4-(7-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-17)의 제조***

[1167] 

[1168] 일반적 절차 D에 따라, 4-(7-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(220mg, 0.715mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(92mg, 0.854mmol)으로부터 시작하여, 4-(7-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(21mg, 7%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 400.38. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

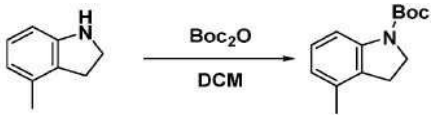
[1169] ***4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-80)의 합성***

[1170] ***4-메틸인돌린의 제조***

[1171] 

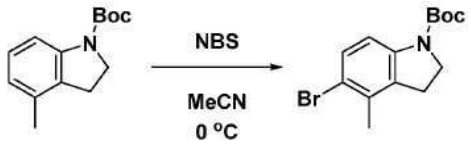
[1172] AcOH(50㎖) 중의 4-메틸-1H-인돌 (5.0g, 38.1mmol) 혼합물에 $NaBH_3CN$(4.8g, 76.2mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 4-메틸인돌린 백색 고체(5.1g, 99%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 134.12.

[1173] ***tert-뷰틸 4-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[1174] 

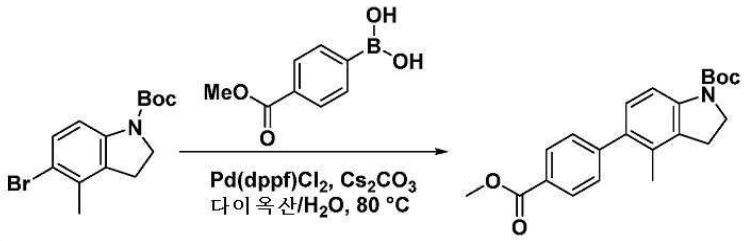
[1175] 절차 A에 따라, 4-메틸인돌린(2.5g, 19.0mmol)으로부터 시작하여 *tert*-뷰틸 4-메틸인돌린-1-카복실레이트를 황색 오일(4.6g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 234.12.

[1176] ***tert-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조***

[1177] 

[1178] 절차 K에 따라, *tert*-뷰틸 4-메틸인돌린-1-카복실레이트(조질 4.6g, 19.0mmol)로부터 시작하여 *tert*-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트를 백색 고체(4.3g, 70%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 156.16, 258.11.

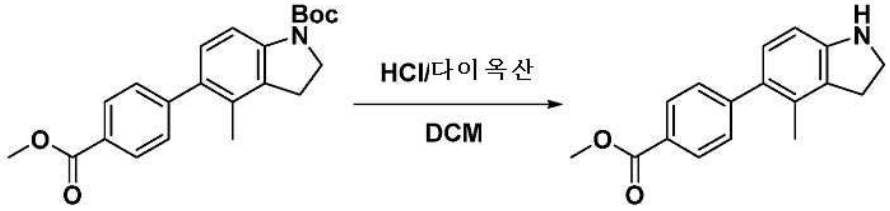
[1179] *tert-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조*



[1180]

[1181] 절차 B에 따라, *tert*-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트(2.0g, 6.4mmol)로부터 *tert*-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트를 백색 고체(1.7g, 72%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 368.42.

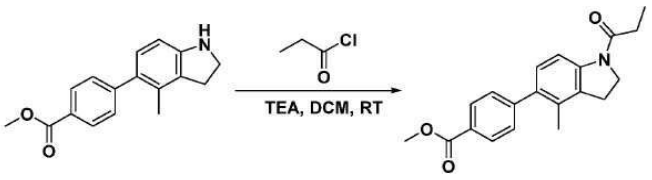
[1182] *메틸 4-(4-메틸인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*



[1183]

[1184] 절차 E에 따라, *tert*-뷰틸 5-브로모-4-메틸인돌린-1-카복실레이트(1.0g, 2.7mmol)로부터 메틸 4-(4-메틸인돌린-5-일)벤조에이트를 황색 고체(1.0g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 268.32.

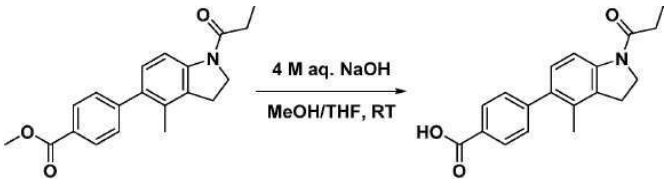
[1185] *메틸 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*



[1186]

[1187] 절차 L에 따라, 메틸 4-(4-메틸인돌린-5-일)벤조에이트(720mg, 2.5mmol)로부터 메틸 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(1.0g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 324.39.

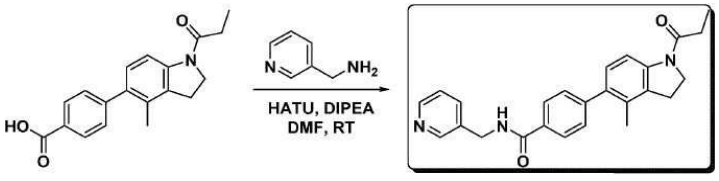
[1188] *4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조*



[1189]

[1190] 절차 F에 따라, 메틸 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트(1.0g, 3.0mmol)로부터 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(465mg, 50%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 310.26.

[1191] *4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-80)의 제조*



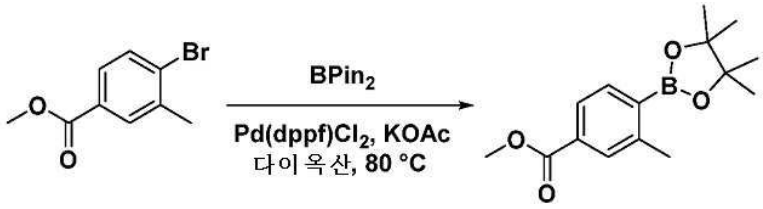
[1192]

[1193] 일반적 절차 D에 따라, 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(220mg, 0.712mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(92mg, 0.854mmol)으로부터 시작하여, 4-(4-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메

틸)벤즈아마이드를 백색 고체(66mg, 23%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 400.22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.24 - 8.14(m, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

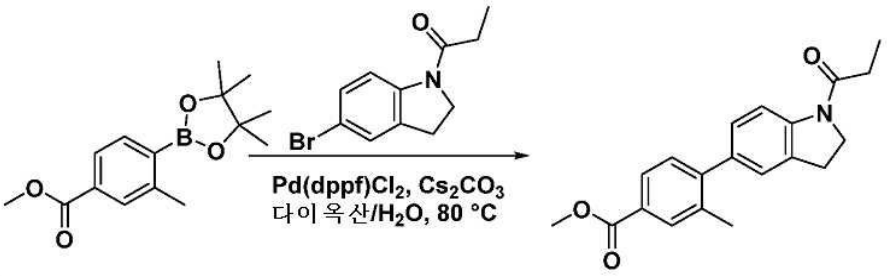
[1194] ***3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-91)의 합성***

[1195] ***메틸 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조***

[1196] 

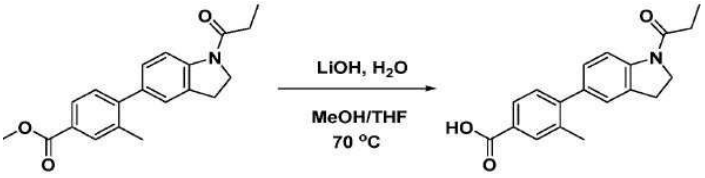
[1197] 절차 G에 따라, 메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트(2.0g, 8.7mmol)로부터 메틸 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 황색 고체(2.1g, 87%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 277.21.

[1198] ***메틸 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조***

[1199] 

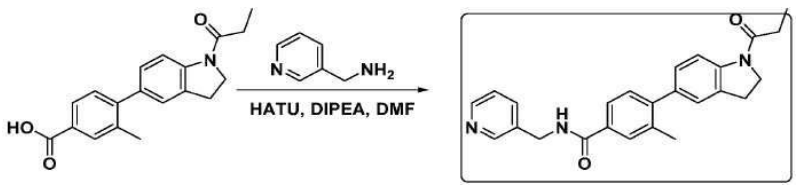
[1200] 절차 B에 따라, 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 벤조에이트(817mg, 2.96mmol)로부터 메틸 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(700mg, 73%)로서 단리시켰다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 324.33.

[1201] ***3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조***

[1202] 

[1203] 절차 C에 따라, 메틸 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트(200mg, 0.62mmol)로부터 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(171mg, 88%)로서 얻었다 . LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 310.26.

[1204] ***3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-91)의 제조***

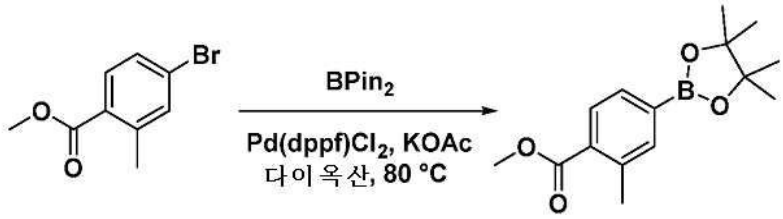
[1205] 

[1206] 일반적 절차 D에 따라, 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(80mg, 0.26mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(33mg, 0.31mmol)으로부터 시작하여, 3-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 2개의 회전

장애 이성질체의 형태로 얻었다. 둘 다 백색 고체(43mg, 41%)이다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 400.33. 이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H),7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1207] ***2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-93)의 합성***

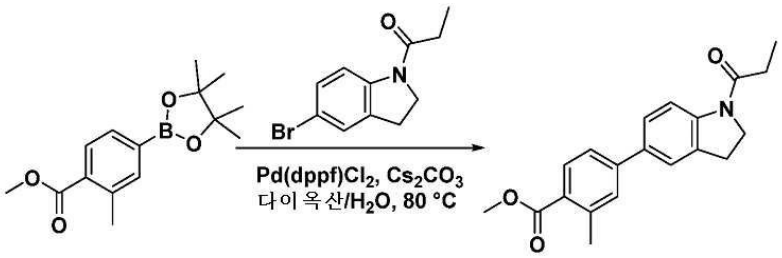
[1208] ***메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조***



[1209]

[1210] 절차 G에 따라, 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(2.0g, 8.7mmol)로부터 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 황색 고체(2.5g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 277.21.

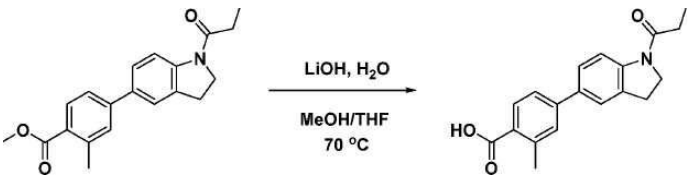
[1211] ***메틸 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조***



[1212]

[1213] 절차 B에 따라, 메틸 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(817mg, 2.96mmol)로부터 메틸 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(450mg, 47%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 324.40.

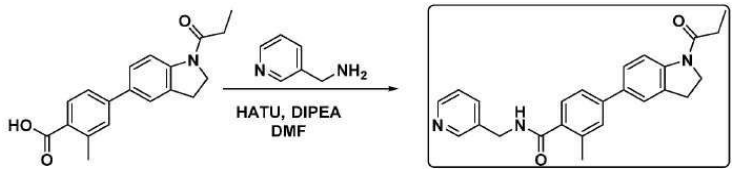
[1214] ***2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조***



[1215]

[1216] 절차 C에 따라, 메틸 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트(150mg, 0.46mmol)로부터 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(130mg, 91%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 310.26.

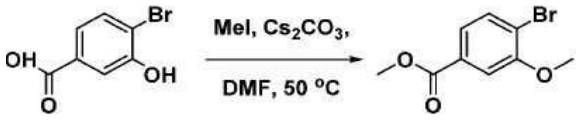
[1217] *2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-93)의 제조*

[1218] 

[1219] 일반적 절차 D에 따라, 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린- 5-일)벤조산(80mg, 0.26mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(33mg, 0.31mmol)으로부터 시작하여, 2-메틸-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 2개의 회전장애 이성질체의 형태로 단리시켰다. 둘 다 백색 고체(56mg, 54%)이다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 400.33. 이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H),7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H),2.39 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 5H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

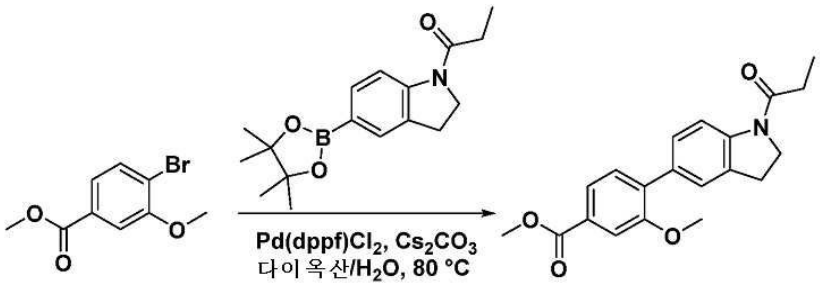
[1220] *3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-94)의 합성*

[1221] *메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트의 제조*

[1222] 

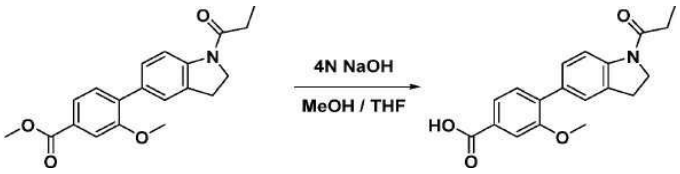
[1223] 절차 M: DMF(10㎖) 중의 2-4-브로모-3-하이드록시벤조산(2.5g, 23.0mmol) 혼합물에, Cs_2CO_3(12.0g, 69.0mmol)와 아이오딘화메틸(4.1g, 57.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM으로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트를 백색 고체(2.4g, 85%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 245.11, 247.16.

[1224] *메틸 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*

[1225] 

[1226] 절차 B에 따라, 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트(340mg, 1.38mmol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온(500mg, 1.66mmol)으로부터 메틸 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조에이트를 백색 고체(385mg, 82%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 340.22.

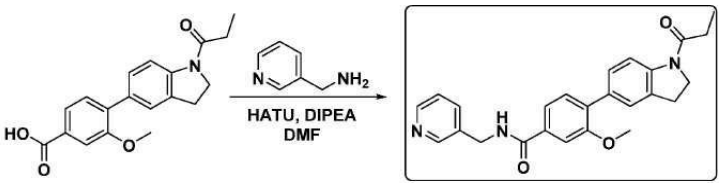
[1227] *3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조*



[1228]

[1229] 절차 F에 따라, 메틸 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조에이트(200mg, 0.59mmol)로부터 시작하여, 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(160mg, 83%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 326.26.

[1230] *3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일meth yl)벤즈아마이드(화합물 I-94)의 제조*

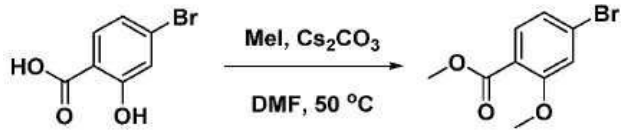


[1231]

[1232] 일반적 절차 D에 따라, 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.31mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(40 mg, 0.37mmol)으로부터 시작하여, 3-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 2개의 회전장애 이성질체 형태로 얻었다. 둘 다 백색 고체(32mg, 25%)이다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 416.39. 이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.72(m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.47(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 이성질체 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1233] *2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-96)의 합성*

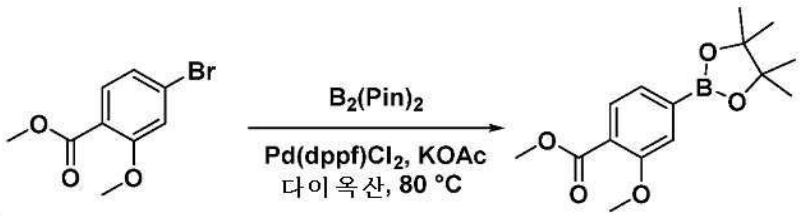
[1234] *메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트의 제조*



[1235]

[1236] 절차 M에 따라, 4-브로모-2-하이드록시벤조산(5.0g, 23.0mmol)으로부터 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트를 백색 고체(4.4g, 78%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M)^+$ = 245.01, 247.01.

[1237] *메틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조*

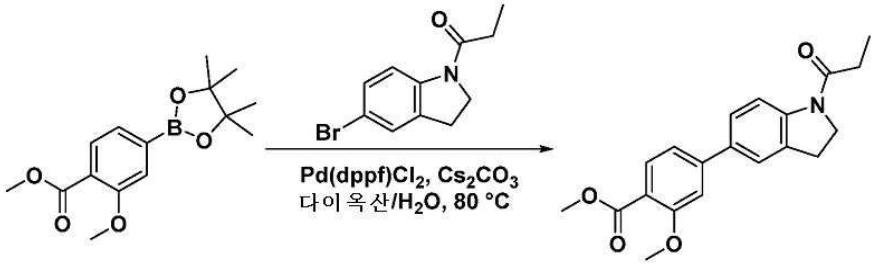


[1238]

[1239] 절차 G에 따라, 메틸 4-브로모-2-메톡시벤조에이트(2.0g, 8.2mmol)로부터 메틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 황색 고체(2.1g, 84%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 293.16.

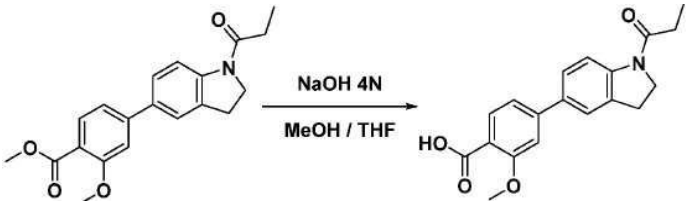
[1240] *메틸 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*



[1241]

[1242] 절차 B에 따라, 메틸 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 벤조에이트(500mg, 1.71mmol)로부터 메틸 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(700mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 340.22.

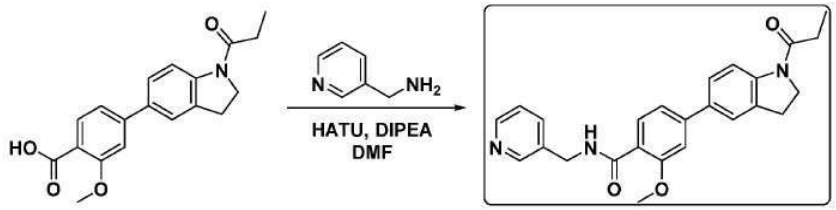
[1243] *2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조*



[1244]

[1245] 절차 F에 따라, 메틸 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트(300mg, 0.88mmol)로부터 시작하여, 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(220mg, 76%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$= 326.33.

[1246] *2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3- 일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-96)의 제조*

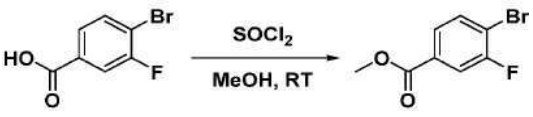


[1247]

[1248] 일반적 절차 D에 따라, 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(100mg, 0.31mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(40mg, 0.37mmol)으로부터 시작하여, 2-메톡시-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3- 일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(33mg, 25%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 416.21. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.21 (t, J= 8.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1249] *3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-97)의 합성*

[1250] *메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트의 제조*

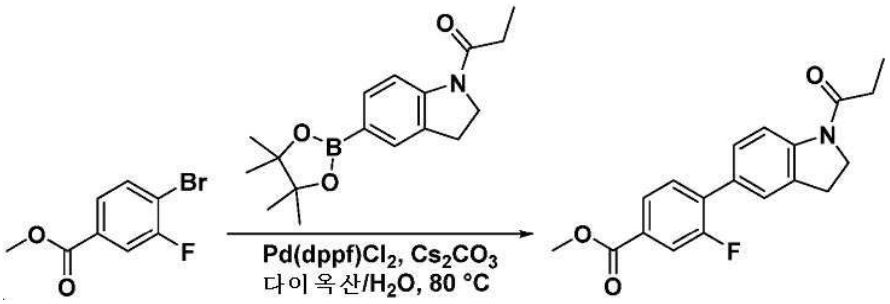


[1251]

[1252] 절차 N: MeOH(20mℓ) 중의 4-브로모-3-플루오로벤조산(2.5g, 11.4mmol) 혼합물에 $SOCl_2$(4.0g, 34.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 이를 DCM으로 희석시키고,

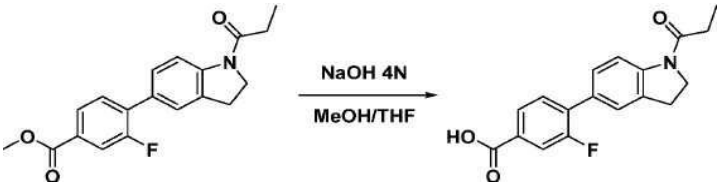
수성 $NaHCO_3$과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트를 황색 고체(2.6g, 98%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 233.01.

[1253] ***메틸 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조***

[1254] 

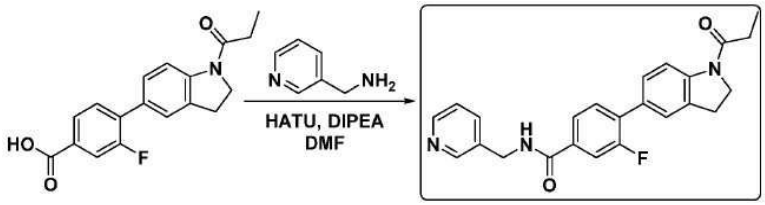
[1255] 절차 B에 따라, 메틸 4-브로모-3-플루오로벤조에이트(321mg, 1.38mmol)로부터 메틸 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(320mg, 97%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 328.27.

[1256] ***3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산의 제조***

[1257] 

[1258] 절차 F에 따라, 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조에이트(320mg, 0.98mmol)로부터 시작하여, 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(220mg, 70%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$= 314.41.

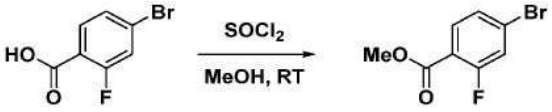
[1259] ***3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-97)의 제조***

[1260] 

[1261] 일반적 절차 D에 따라, 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일) 벤조산(100mg, 0.31mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(41mg, 0.38mmol)으로부터 시작하여, 3-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 백색 고체(35mg, 27%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 404.33. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1262] ***2-플루오로-4-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-98)의 합성***

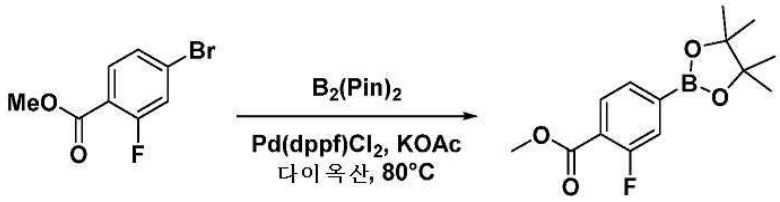
[1263] ***메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트의 제조***

[1264] 

[1265] 절차 N에 따라, 4-브로모-2-플루오로벤조산(5.0g, 22.8mmol)으로부터 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트를 황

색 고체(4.5g, 85%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 233.11, 235.02.

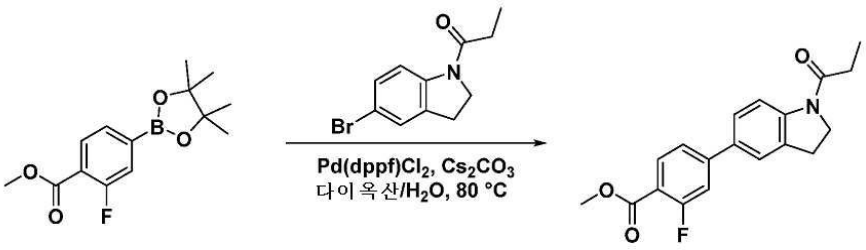
[1266] ***메틸 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조***



[1267]

[1268] 절차 G에 따라, 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트(2.0g, 8.6mmol)로부터 메틸 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 황색 고체(2.2g, 91%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 281.16.

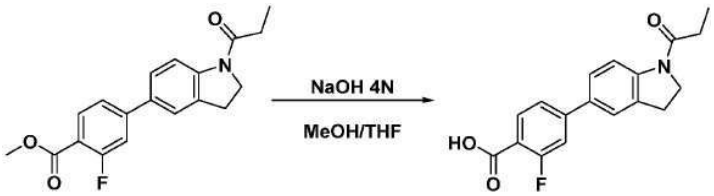
[1269] ***메틸 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조에이트의 제조***



[1270]

[1271] 절차 B에 따라, 메틸 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(500mg, 1.79mmol)와 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1-온(378mg, 1.49mmol)으로부터 메틸 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조에이트를 백색 고체(500mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 328.17.

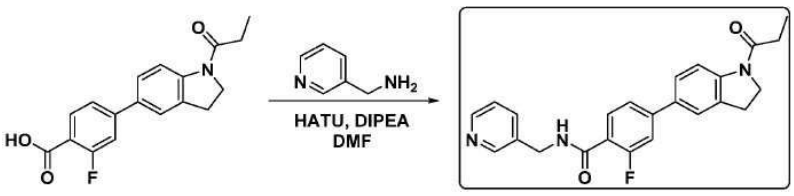
[1272] ***2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산의 제조***



[1273]

[1274] 절차 F에 따라, 메틸 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조에이트(250mg, 0.76mmol)로부터 시작하여, 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)벤조산을 백색 고체(180mg, 76%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 314.33.

[1275] ***2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드(화합물 I-98)의 제조***



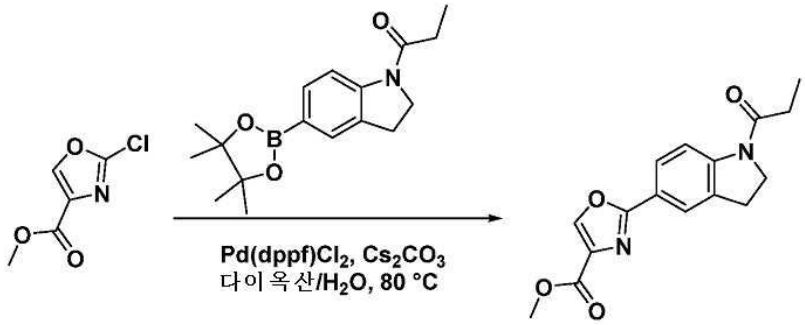
[1276]

[1277] 일반적 절차 D에 따라, 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일) 벤조산(100mg, 0.32mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(41mg, 0.38mmol)으로부터 시작하여, 2-플루오로-4-(1-프로피오일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 벤즈아마이드를 백색 고체(38mg, 29%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 404.74. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 -

7.35 (m, 2H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1278] *2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)옥사졸-4-카복스아마이드(화합물 I-187)의 합성*

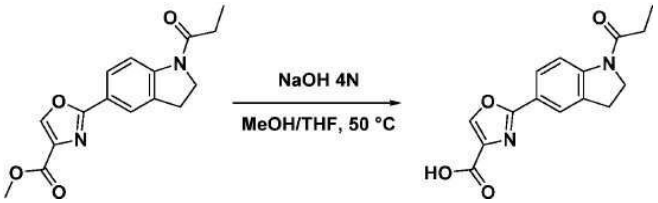
[1279] *메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실레이트의 제조*



[1280]

[1281] 절차 B에 따라, 메틸 2-클로로옥사졸-4-카복실레이트(250mg, 1.46mmol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온(500mg, 1.72mmol)으로부터 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실레이트를 백색 고체(340mg, 74%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 315.33.

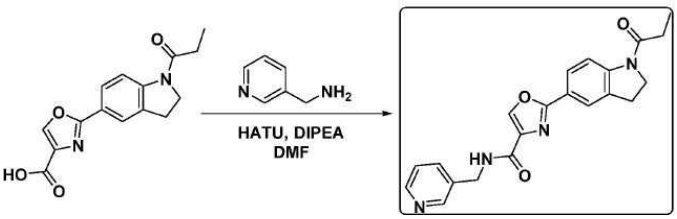
[1282] *2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실산의 제조*



[1283]

[1284] 절차 F에 따라, 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실레이트(150mg, 0.47mmol)로부터 시작하여, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실산을 백색 고체(286mg, 66%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ = 287.22.

[1285] *2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)옥사졸-4-카복스아마이드(화합물 I-187)의 제조*

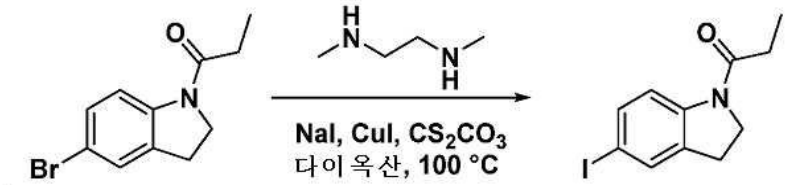


[1286]

[1287] 일반적 절차 D에 따라, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)옥사졸-4-카복실산(90mg, 0.31mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(41 mg, 0.38mmol)으로부터 시작하여, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)옥사졸-4-카복스아마이드를 백색 고체(50mg, 43%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+H)^+$ = 377.33. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

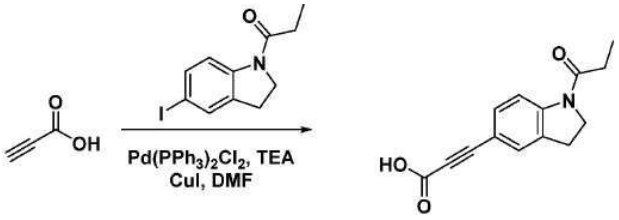
[1288] *3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)프로피올아마이드(화합물 I-201)의 합성*

[1289] *1-(5-아이오도인돌린-1-일)프로판-1-온의 제조*

[1290] 

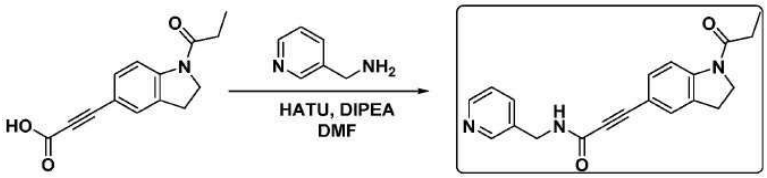
[1291] 다이옥산 중의 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1-온(1.2g, 4.7mmol)의 혼합물에 *N,N'*-다이메틸에틸렌다이아민(124mg, 1.4mmol), NaI(2.1g, 14.0mmol), CuI(2.6g, 14.0mmol)와 Cs_2CO_3(1.4g, 4.29mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 50시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM/IPA로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의해 정제하여 1-(5-아이오도인돌린-1-일)프로판-1-온을 백색 고체(1.3g, 91%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 301.11.

[1292] *3-(1-프로핀일인돌린-5-일)프로피올산*

[1293] 

[1294] DMF/TEA(1:1, 4mL) 중의 1-(5-아이오도인돌린-1-일)프로판-1-온(105mg, 1.5mmol) 혼합물에 CuI(2.6g, 14.0mmol)와 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(21mg, 0.03mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM/IPA로 희석시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 3-(1-프로핀일인돌린-5-일)프로피올산을 황색 고체(조질 200mg, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 244.12.

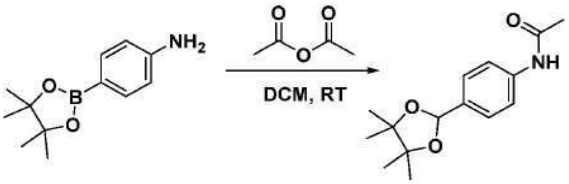
[1295] *3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)프로피올아마이드(화합물 I-201)의 제조*

[1296] 

[1297] 일반적 절차 D에 따라, 3-(1-프로핀일인돌린-5-일)프로피올산(150mg, 0.62mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(80mg, 0.74mmol)으로부터 시작하여, 3-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸) 프로피올아마이드를 백색 고체(5.9mg, 3%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 334.22. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

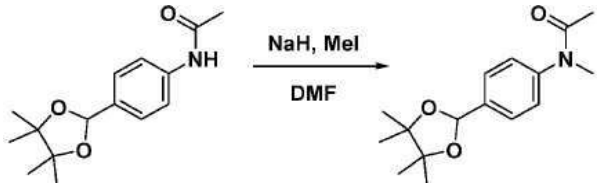
[1298] *5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸) 피콜린아마이드(화합물 I-202)의 합성*

[1299] ***N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐) 아세트아마이드의 제조***

[1300] 

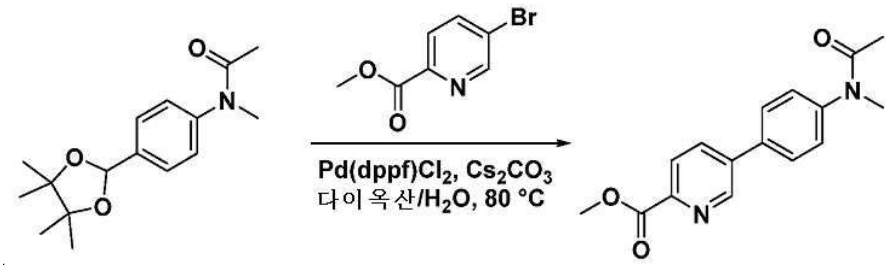
[1301] DCM(70mL) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(3.0g, 13.7mmol) 혼합물에 아세트산 무수물(7.0g, 68.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA 1:1, v/v)에 의해 정제하여 *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐) 아세트아마이드를 황색 고체(3.1g, 87%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 262.31.

[1302] ***N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐) 아세트아마이드의 제조***

[1303] 

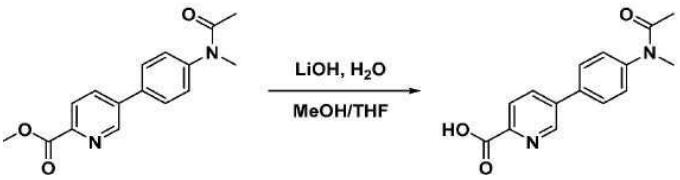
[1304] THF(20ml) 중의 *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐) 아세트아마이드(1.5g, 5.7mmol)의 혼합물에 NaH (60%, 344mg, 8.6mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, MeI (6.5g, 46.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 10시간 동안 교반하였다. DCM으로 희석시키고, 수성 NH_4Cl과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 4:1, v/v)에 의해 정제하여 *N*-메틸-*N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐)아세트아마이드를 백색 고체(1.7g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M)^+$ = 276.22.

[1305] ***메틸 5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)피콜리네이트의 제조***

[1306] 

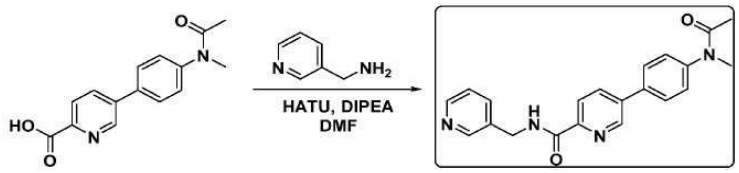
[1307] 절차 B에 따라, N-메틸-*N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)페닐) 아세트아마이드(500mg, 1.82mmol)로부터 메틸 5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)피콜리네이트를 백색 고체(800mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M-100)^+$ = 285.33.

[1308] ***5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)피콜린산의 제조***

[1309] 

[1310] 절차 C에 따라, 5-(4-(*N*-메틸아세트아미도)페닐)피콜리네이트(800mg, 2.8mmol) 5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)피콜린산을 백색 고체(조질 800mg, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 271.29.

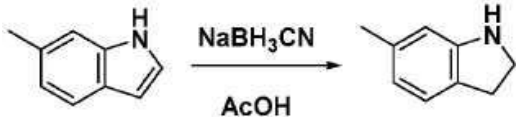
[1311] *5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드(화합물 I-202)의 제조*

[1312] 

[1313] 일반적 절차 D에 따라, 5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)피콜린산(150㎎, 0.56㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(72㎎, 0.67㎜ol)으로부터 시작하여, 5-(4-(N-메틸아세트아미도)페닐)-*N*-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드를 백색 고체(46.7㎎, 23%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 361.27. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

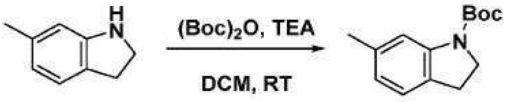
[1314] *4-(6-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-203)의 합성*

[1315] *6-메틸인돌린의 제조*

[1316] 

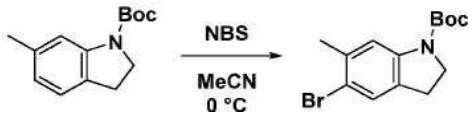
[1317] 0℃에서 AcOH(20㎖) 중의 6-메틸-1H-인돌 (2.0g, 15.25㎜ol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$(1.9g, 30.5㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내고, 이를 NaOH에 의해 중화시키고 나서, EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 6-메틸인돌린을 무색 오일(2.09g, 정량적 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 134.15.

[1318] *tert-뷰틸 6-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조*

[1319] 

[1320] CH_2Cl_2(30㎖) 중의 6-메틸인돌린(2.09g, 15.7㎜ol) 용액에 $(Boc)_2O$ (5.14g, 23.5㎜ol)와 Et_3N(4.36㎖, 31.4㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 나타내고, 이어서, 반응물을 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 10~20% 중의 EtOAc, v/v)에 의해 정제하여 *tert*-뷰틸 6-메틸인돌린-1-카복실레이트를 백색 고체(3.92g, 정량적 수율)로서 제공하였다.

[1321] *tert-뷰틸 5-브로모-6-메틸인돌린-1-카복실레이트의 제조*

[1322] 

[1323] 절차 K에 따라, *tert*-뷰틸 6-메틸인돌린-1-카복실레이트(3.0g, 12.9㎜ol)로부터 *tert*-뷰틸 5-브로모-6-메틸인돌린-1-카복실레이트를 황색 고체(6.0g, 정량적 수율)로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

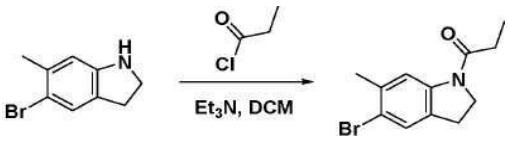
[1324] *5-브로모-6-메틸인돌린의 제조*



[1325]

[1326] *tert*-뷰틸 5-브로모-6-메틸인돌린-1-카복실레이트(6.0g, 19.2mmol)로부터 시작하여 절차 E를 수행하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 나서, 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+/(M+2)^+$ = 212.11/214.16.

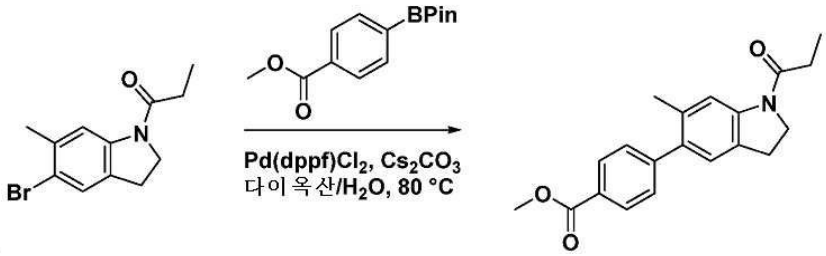
[1327] *1-(5-브로모-6-메틸인돌린-1-일)프로판-1-온의 제조*



[1328]

[1329] 절차 L에 따라, 5-브로모-6-메틸인돌린(3.68g, 17.4mmol)으로부터 시작하여, 1-(5-브로모-6-메틸인돌린-1-일)프로판-1-온을 백색 고체(2.3g, 49%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+/(M+2)^+$ = 268.11/270.11.

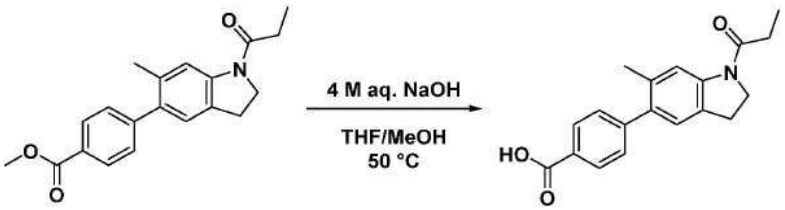
[1330] *메틸 4-(6-메틸-1-프로피오닐인돌린-5-일)벤조에이트의 제조*



[1331]

[1332] 절차 B에 따라, 1-(5-브로모-6-메틸인돌린-1-일)프로판-1-온(2.3g, 8.58mmol)과 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(2.3g, 12.87mmol)로부터 메틸 4-(6-메틸-1-프로피오닐인돌린-5-일)벤조에이트를 밝은 황색 고체(2.36g, 85%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+H)^+$ = 324.22.

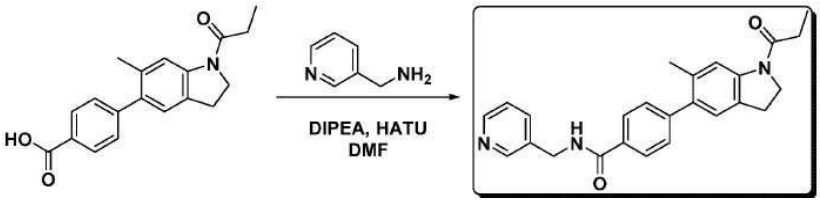
[1333] *4-(6-메틸-1-프로피오닐인돌린-5-일)벤조산의 제조*



[1334]

[1335] MeOH/THF(20/20mℓ) 중의 메틸 4-(6-메틸-1-프로피오닐인돌린-5-일)벤조에이트(2.36g, 7.30mmol) 용액에 4N NaOH(5mℓ)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, HCl로 중화시키고, 이어서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 4-(6-메틸-1-프로피오닐인돌린-5-일)벤조산 백색 고체(610mg, 23%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 310.21.

[1336] *4-(6-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드(화합물 I-203)의 제조*

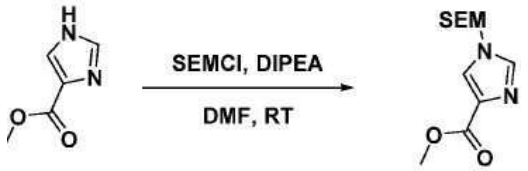


[1337]

[1338] 4-(6-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)벤조산(150㎎, 0.48㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(78㎎, 0.73㎜ol)으로부터 시작하여 절차 D를 수행하였다. 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 수 중의 10~100% 아세토나이트릴)에 의한 정제로 2개의 회전장애 이성질체의 형재로 백색 고체(51.4㎎, 26% 및 47.3㎎, 24%)로서 4-(6-메틸-1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아마이드를 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$/ *m/z* $(M+1)^+$ = 400.05/400.32. 이성질체 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). 이성질체 2: ^{1}H NMR δ9.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1339] *2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드(화합물 I-208)의 합성*

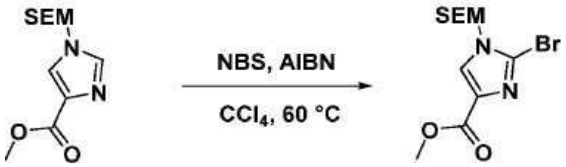
[1340] *메틸 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트의 제조*



[1341]

[1342] DMF(30㎖) 중의 메틸 1H-이미다졸-4-카복실레이트(2.0g, 15.9㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(4.1g, 31.72㎜ol)를 첨가하고, 이어서, SEM-Cl(4.0g, 23.4㎜ol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 반응 중단시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 30~50% 중의 EtOAc, v/v)에 의해 정제하여 메틸 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 무색의 오일(2.13g, 52%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 257.21.

[1343] *메틸 2-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트의 제조*

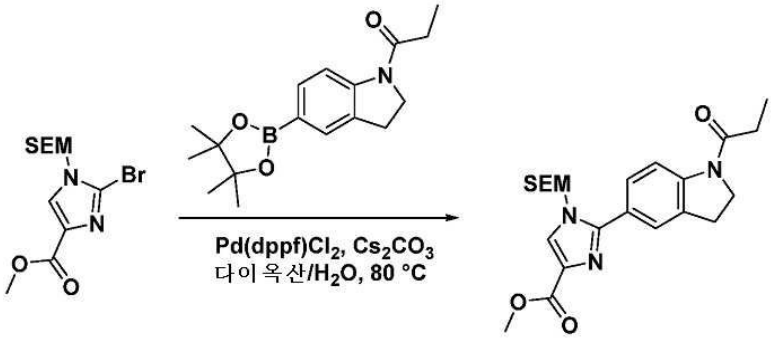


[1344]

[1345] CCl_4 (50㎖) 중의 메틸 1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(1.0g, 3.9㎜ol)의 혼합물에 NBS (649㎎, 3.9㎜ol)와 AIBN(촉매)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 이를 RT로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl로 세척하고 나서 CH_2Cl_2(2×50㎖)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 40~60% 중의 EtOAc, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 밝은 황색 고체(700㎎, 53%)로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.77 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 8.7, 7.7

Hz, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H), 0.004 (s, 9H).

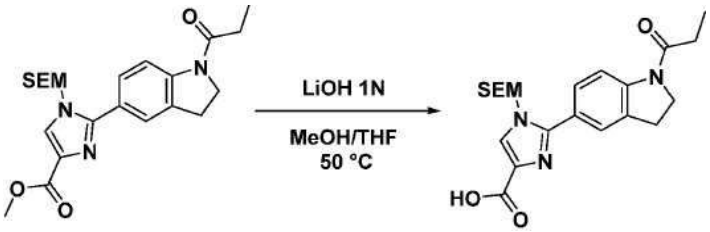
[1346] ***메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트의 제조***



[1347]

[1348] 절차 B에 따라, 메틸 2-브로모-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(380mg, 1.13mmol)와 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온(340mg, 1.13)으로부터 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 백색 고체(135mg, 27%)로서 얻었다.

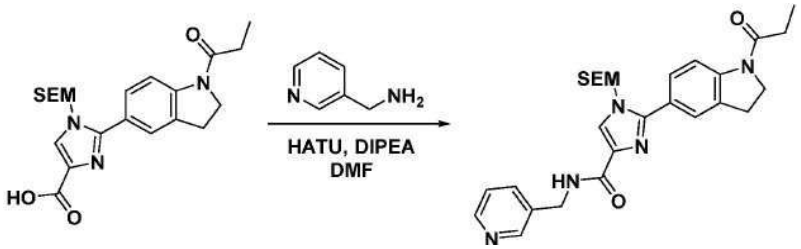
[1349] ***2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실산의 제조***



[1350]

[1351] MeOH/THF(5/5㎖) 중의 메틸 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(135mg, 0.31mmol) 용액에 LiOH 1N(1㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 이를 RT로 냉각시키고, HCl로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후에, 감압 하에 농축시켜 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실산을 백색 고체(120mg, 93%)로서 제공하였다.

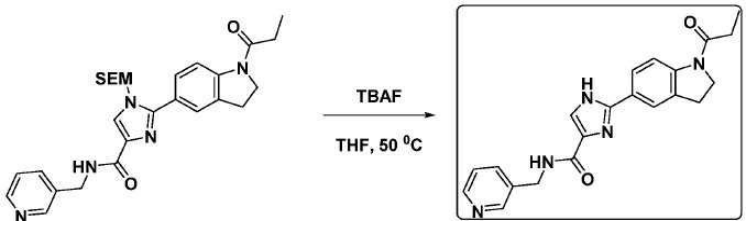
[1352] ***2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드의 제조***



[1353]

[1354] 일반적 절차 D에 따라, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복실산(120mg, 0.29mmol)과 피리딘-3-일메탄아민(40mg, 0.35mmol)으로부터 시작하여, 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드를 백색 고체(130mg, 89%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 506.31.

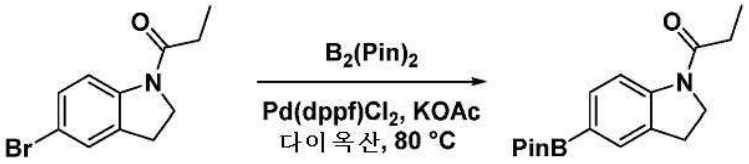
[1355] *2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드(화합물 I-208)의 제조*

[1356] 

[1357] THF(10㎖) 중의 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드(130mg, 0.26mmol) 용액에 TBAF/THF(5㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 이를 RT로 냉각시키고 분취-HPLC(C18, 0.1% 폼산과 함께 수 중의 10~100% 아세토나이트릴)에 의해 정제하여 2-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카복스아마이드를 백색 고체(3.4mg, 26%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): m/z $(M+1)^+$ /$(M+1)^+$/2= 376.23/188.62. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.4, 5.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

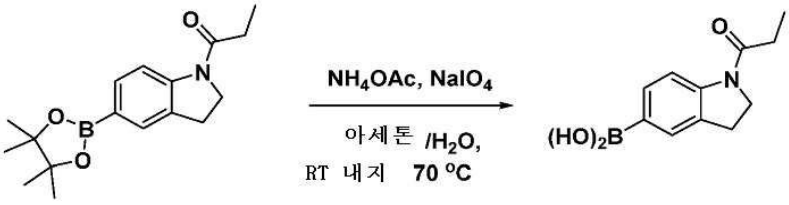
[1358] *1-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)아제티딘-3-카복스아마이드(화합물 I-209)의 합성*

[1359] *1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온의 제조*

[1360] 

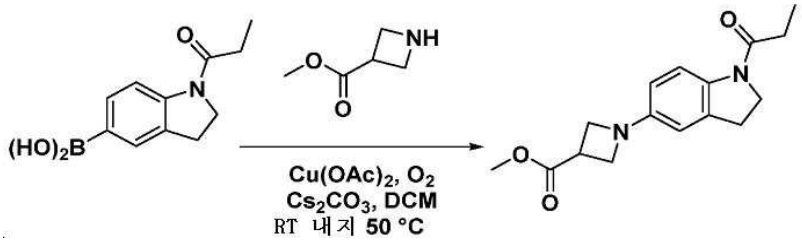
[1361] 절차 G에 따라, 1-(5-브로모인돌린-1-일)프로판-1-온(1.0g, 3.93mmol)과 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란e)(1.5g, 5.90mmol)로부터 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온을 백색 고체(1.24g, 정량적 수율)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 302.26.

[1362] *(1-프로핀일인돌린-5-일)보론산의 제조*

[1363] 

[1364] 아세톤/물(10/10㎖) 중의 1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-1-일)프로판-1-온(500mg, 1.66mmol)의 혼합물에 $NaIO_4$(800mg, 3.74)와 NH_4OAc (288mg, 3.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이를 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOH로 세척하고, 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 (1-프로핀일인돌린-5-일)보론산 백색 고체(260mg, 70%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 220.21.

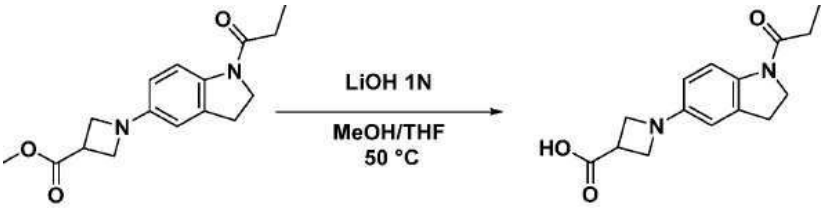
[1365] *메틸 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실레이트의 제조*



[1366]

[1367] CH_2Cl_2(5㎖) 중의 (1-프로핀일인돌린-5-일)보론산(100㎎, 0.46㎜ol)의 혼합물에 메틸 아제티딘-3-카복실레이트(106㎎, 0.93), Et_3N(94㎎, 0.93㎜ol)과 $Cu(OAc)_2$(10㎎, 0.05㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 O_2,하에 교반하고, 이어서, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 30~50% 중의 EtOAc, v/v)에 의해 정제하여 메틸 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실레이트를 백색 고체(70㎎, 53%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 289.16.

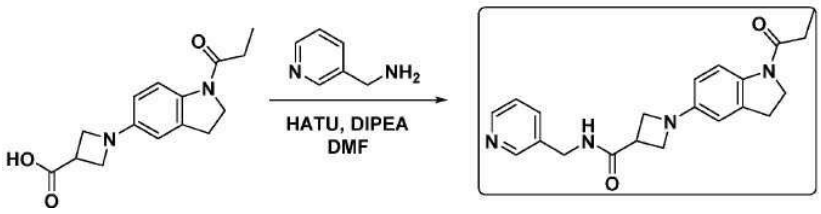
[1368] *1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실산의 제조*



[1369]

[1370] MeOH/THF(5/5㎖) 중의 메틸 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실레이트(70㎎, 0.24㎜ol) 용액에 LiOH 1N(1㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 이를 RT로 냉각시키고, HCl 1 N로 중화시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실산을 백색 고체(60㎎, 90%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 274.16.

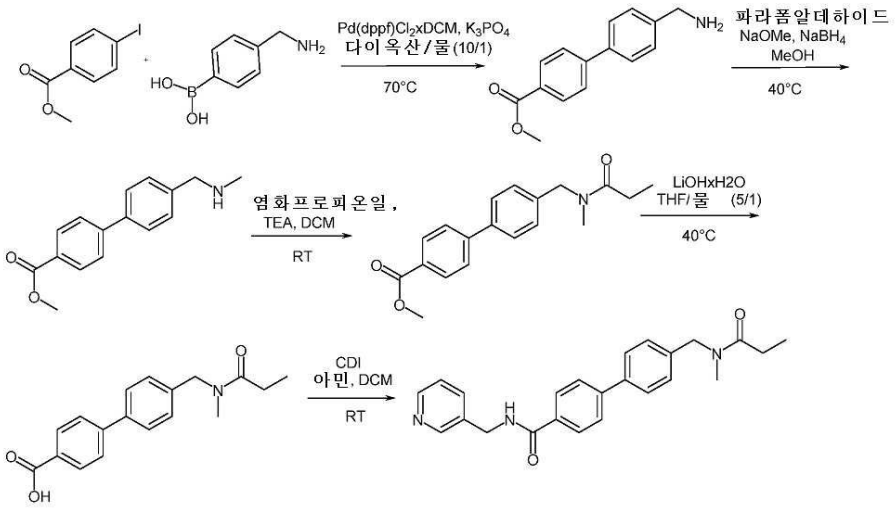
[1371] *1-(1-프로핀일인돌린-5-일)-N-(피리딘-3-일메틸)아제티딘-3-카복스아마이드(화합물 I-209)의 제조*



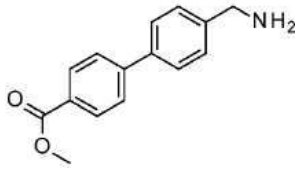
[1372]

[1373] 일반적 절차 D에 따라, 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)아제티딘-3-카복실산(60㎎, 0.22㎜ol)과 피리딘-3-일메탄아민(36㎎, 0.44㎜ol)으로부터 시작하여, 1-(1-프로핀일인돌린-5-일)-*N*-(피리딘-3-일메틸)아제티딘-3-카복스아마이드를 백색 고체(2.87㎎, 3%)로서 얻었다. LC-MS (ESI): *m/z* $(M+1)^+$ = 365.54. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1374] *4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-228)의 합성*

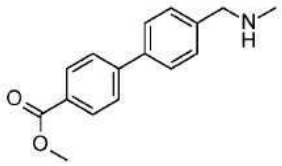
[1375] 

[1376] ***메틸 4'-(아미노메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조***

[1377] 

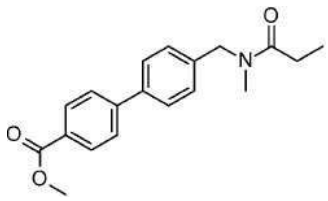
[1378] 1,4 다이옥산(15㎖)과 물(1.5㎖)의 혼합물에서 메틸 4-아이오도벤조에이트(615㎎, 2.3㎜ol)와 (4-보로노페닐)메틸암모늄 클로라이드(400㎎, 2.1㎜ol)의 용액에 K3PO4 (1.4 g, 6.4㎜ol)를 첨가하였다. Pd(dppf)Cl_2xDCM(87㎎, 0.11㎜ol)을 첨가하였을 때 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(15㎖)을 첨가하였다. 수층을 분리시키고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 남아있는 잔기를 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액 다음에, 염수로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시키고, 남아있는 잔사를 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 중의 0 내지 100% EtOAc, 이어서, DCM 중의 0 내지 100% MeOH)에 의해 정제하여 메틸 4'-(아미노메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(389㎎, 76%)를 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 1.50 분; m/z= 242.03 $(M+H)^+$.

[1379] ***메틸 4'-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조***

[1380] 

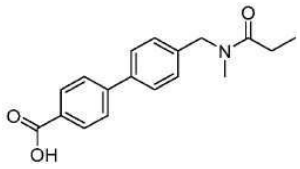
[1381] 메탄올(7.5㎖) 중의 NaOMe(333㎎, 6.2㎜ol)의 현탁액에 파라폼알데하이드(75㎎, 2.5㎜ol)와 메틸 4'-(아미노메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(300㎎, 1.24㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. $NaBH_4$(141㎎, 3.7㎜ol)를 첨가하고, 40℃에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사에 물을 첨가하고, 이를 DCM으로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시키고, 남아있는 잔사를 플래시 크로마토그래피(사이클로헥산 중의 0 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4'-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(35㎎, 9%)를 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.94 분; m/z= 256.07 $(M+H)^+$.

[1382] ***메틸 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 제조***

[1383] 

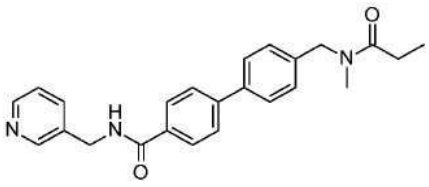
[1384] 0℃에서 건조 다이클로로메탄(3㎖) 중의 메틸 4'-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(35㎎, 0.127㎜ol) 용액에 트라이에틸아민(35㎕, 0.25㎜ol) 다음에, 염화프로피온일(12.2㎕, 0.14㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 완전한 전환까지 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1M HCl(2×2㎖)로 세척하였다. 용매를 감압 하에제거하여 메틸 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(24㎎, 57%)를 얻었다. 조질의 물질을 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(방법 2): R_t = 1.11 분; m/z= 312.02 $(M+H)^+$.

[1385] ***4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산의 제조***

[1386] 

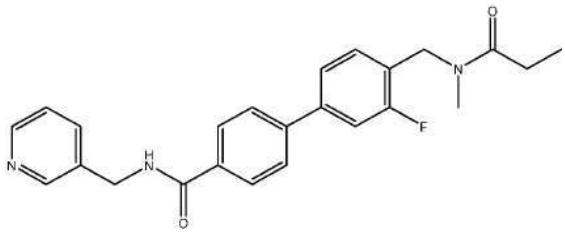
[1387] 테트라하이드로퓨란(5㎖)과 물(1.0㎖)의 혼합물 중의 메틸 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(24㎎, 0.077㎜ol) 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(10.7㎎, 0.44㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 수층을 추가적으로 물(4㎖)로 희석시키고, 이어서, 1N HCl을 이용하여 pH=2로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 다이에틸 에터로 세척하고 나서, 감압 하에 건조시켜 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산을 백색 고체(15㎎, 65%)로서 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.58 분; m/z= 298.05 $(M+H)^+$.

[1388] ***4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-228)의 제조***

[1389] 

[1390] 건조 다이클로로메탄(2㎖) 중의 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산(15㎎, 0.047㎜ol) 용액에 DIPEA(17㎕, 0.095㎜ol), HATU(22㎎, 0.057㎜ol)와 3-피리딜메탄아민(4.8㎕, 0.047㎜ol)을 첨가하였다. 목적하는 생성물로의 완전한 전환까지 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하였다(2×5㎖). 유기층을 감압 하에 농축시켜, 남아있는 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 4'-((N-메틸프로피온아미도)메틸)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드를 무색의 오일(9㎎, 50%)로서 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.85 분; m/z= 388.08 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =1.03 (t, *J* = 7.60 Hz, 3H) 2.39 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H) 2.84 (s, 2H) 2.92 (s, 3H) 4.51 (d, *J* = 5.99 Hz, 2H) 7.27 - 7.33 (m, 3H) 7.68-7.80 (m, 5H) 7.95 (d, *J* = 2.20 Hz, 2H) 8.45 (dd, *J* = 4.65, 1.71 Hz, 1H) 8.55 (d, *J* = 1.59 Hz, 1H) 9.13 (t, *J* = 6.11 Hz, 1H).

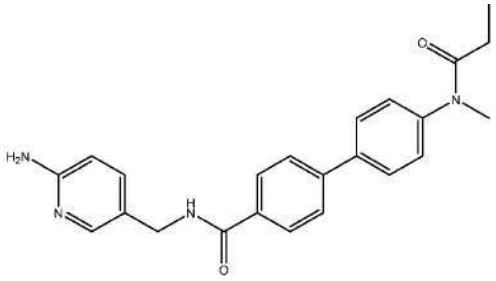
[1391] ***6-(2-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드(화합물 I-285)의 합성***



[1392]

[1393] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-285를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 5): R_t = 2.59 분; m/z= 406.61 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] =1.04 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.94 (br. s, 3H), 4.52 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.87 (t, 1H).

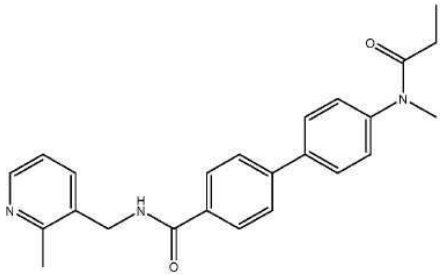
[1394] ***N-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)-4'-(N-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-272)의 합성***



[1395]

[1396] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-272를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 2.93 분; m/z= 389.58 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δppm = 0.93 (t, J = 7.49 Hz, 3H) 2.10 (br. s., 2H) 3.19 (s, 3H) 4.28 (d, J = 5.75 Hz, 2H) 6.40 (d, J = 8.01 Hz, 2H) 7.33 (d, J = 2.61 Hz, 1H) 7.36 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.42 (d, J = 8.71 Hz, 2H) 7.78 (d, J = 8.54 Hz, 4H) 7.87 (d, J = 1.74 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 8.54 Hz, 2H) 8.89 - 8.98 (m, 1H).

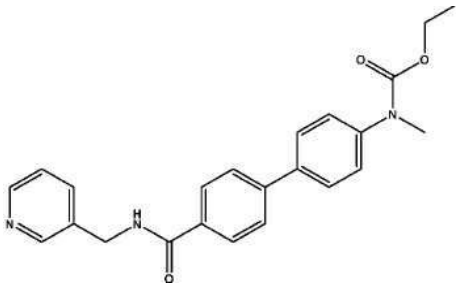
[1397] ***4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-252)의 합성***



[1398]

[1399] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-252를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 5): R_t = 3.34 분; m/z= 388.04 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] =0.93 (m, 3H), 2.10 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 -7.84 (m, 4H), 8.00 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.08 (t, 1H).

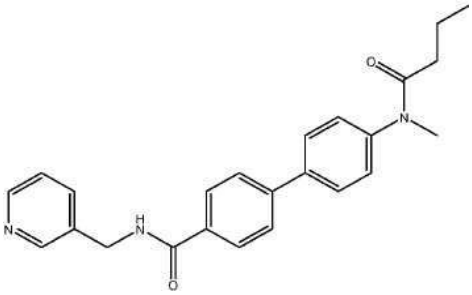
[1400] ***에틸 메틸(4'-((피리딘-3-일메틸)카바모일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)카바메이트(화합물 I-231)의 합성***



[1401]

[1402] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-231를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 2): R^t = 3.88 분; m/z= 390.00 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] =1.18 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H) 3.26 (s, 3H) 4.10 (q, *J* = 7.12 Hz, 2H) 4.52 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H) 7.36 (dd, *J* = 7.63, 4.58 Hz, 1H) 7.42 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H) 7.71 - 7.75 (m, 3H) 7.98 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H) 8.46 (dd, *J* = 4.58, 1.53 Hz, 1H) 8.57 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H) 9.15 (t, *J* = 5.95 Hz, 1H).

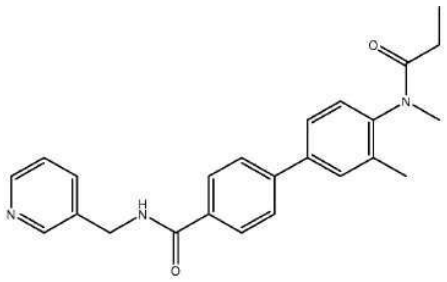
[1403] ***4'-(N-메틸뷰티르아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-230)의 합성***



[1404]

[1405] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-230을 합성하였다. 외관: 갈색 오일. LC-MS(방법 6): R_t = 3.52 분; m/z= 388.04 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm]= 0.79 (br. s., 3H) 1.49 (sxt, *J* = 7.20 Hz, 2H) 2.07 (br. s., 2H) 3.20 (br. s., 3H) 4.52 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H) 7.37 (dd, *J* = 7.78, 4.73 Hz, 1H) 7.42 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H) 7.72 - 7.76 (m, 1H) 7.77 - 7.85 (m, 4H) 7.99 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H) 8.47 (dd, *J* = 4.88, 1.53 Hz, 1H) 8.57 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H) 9.16 (t, *J* = 5.95 Hz, 1H).

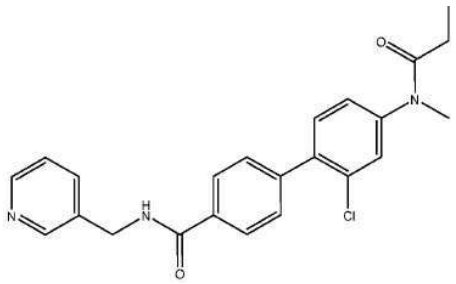
[1406] ***3'-메틸-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-215)의 합성***



[1407]

[1408] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-215를 합성하였다. 외관: 백색 고체. LC-MS (방법 1): R_t = 0.69 분; m/z= 388.17 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]= 0.92 (t, *J* = 7.48 Hz, 3H) 1.78 - 1.88 (m, 1H) 1.92 - 2.02 (m, 1H) 2.24 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 4.52 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H) 7.33 - 7.39 (m, 2H) 7.60 - 7.68 (m, 1H) 7.72 - 7.76 (m, 2H) 7.82 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H) 7.99 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H) 8.46 (d, *J* = 4.58 Hz, 1H) 8.57 (s, 1H) 9.17 (t, *J* = 5.95 Hz, 1H).

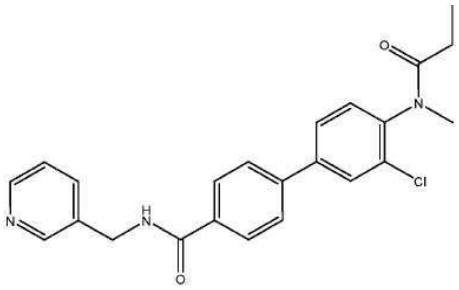
[1409] ***2'-클로로-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-224)의 합성***



[1410]

[1411] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-224를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS (방법 1): R_t = 0.71 분; m/z= 408.04 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] = 0.97 (t, 3H), 2.18 (br. s, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.20 (t, 1H).

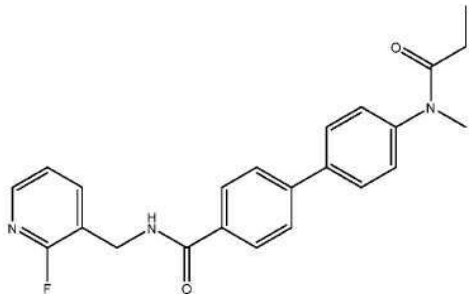
[1412] ***3'-클로로-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-225)의 합성***



[1413]

[1414] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-225를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS (방법 1): R_t = 0.74 분; m/z= 408.56 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] = 0.94 (t, 3H), 1.83-2.06 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.97-8.06 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.21 (t, 1H).

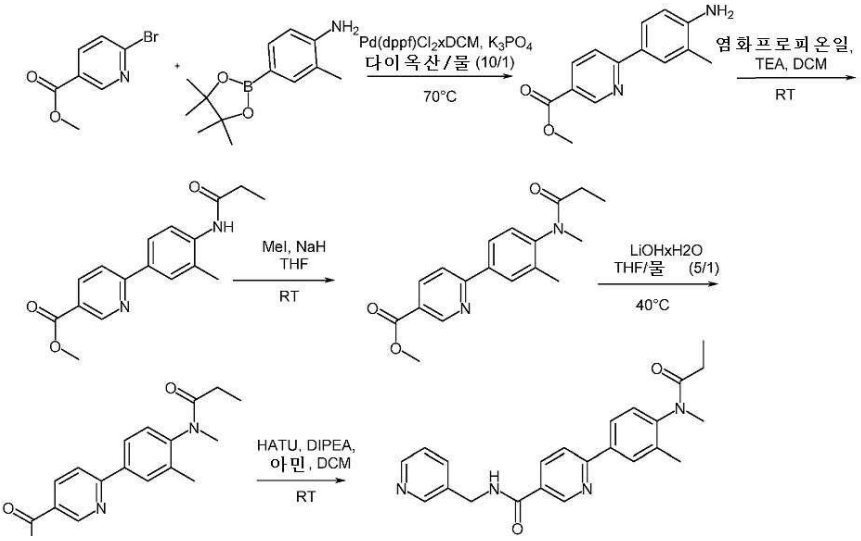
[1415] ***N-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-4'-(N-메틸프로피온아미도)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-264)의 합성***



[1416]

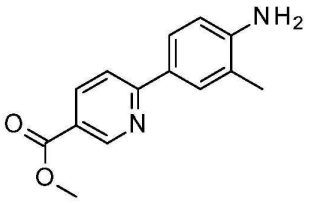
[1417] 상기 화합물 I-228과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-264를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 3.54 분; m/z= 392.56 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ[ppm]: 0.93 (d, J = 14.98 Hz, 3H) 2.11 (br. s., 2H) 3.19 (s, 3H) 4.51 (d, J = 5.57 Hz, 2H) 7.34 (ddd, J = 7.23, 5.14, 1.74 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 8.36 Hz, 2H) 7.80 (dd, J = 8.45, 6.36 Hz, 4H) 7.89 (t, J = 9.67 Hz, 1H) 7.99 (d, J = 8.54 Hz, 2H) 8.13 (d, J = 4.35 Hz, 1H) 9.15 (t, J = 6.01 Hz, 1H).

[1418] *6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드(화합물 I-232)의 합성*



[1419]

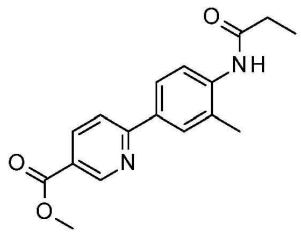
[1420] *메틸 6-(4-아미노-3-메틸페닐)니코티네이트의 제조*



[1421]

[1422] 1,4-다이옥산(13㎖)과 물(3㎖)의 혼합물 중의 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린 (200mg, 0.858mmol)과 메틸 6-브로모피리딘-3-카복실레이트 (271mg, 1.25mmol)의 용액에 K_3PO_4(728mg, 3.43mmol)를 첨가하였다. Pd(dppf)Cl_2xDCM(49mg, 0.0601mmol)을 첨가하였을 때 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 남아있는 잔기를 EtOAc(50㎖)에 용해시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액과 염수로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켜 메틸 6-(4-아미노-3-메틸페닐)니코티네이트(105mg, 45%)를 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.93 분; m/z= 243.07 $(M+H)^+$.

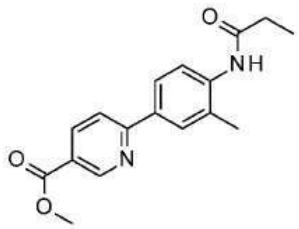
[1423] *메틸 6-(3-메틸-4-프로피온아미도페닐)니코티네이트의 제조*



[1424]

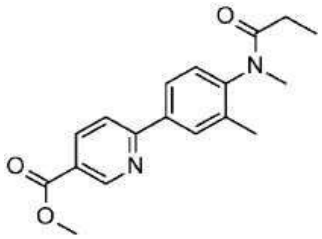
[1425] 0℃에서 건조 다이클로로메탄(5㎖) 중의 메틸 6-(4-아미노-3-메틸페닐)니코티네이트(105mg, 0.39mmol) 용액에 트라이에틸아민(110㎕, 0.77mmol) 다음에 염화프로핀일(37㎕, 0.42mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 표적 생성물로의 완전한 전환까지 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1M HCl(2×2㎖)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 메틸 6-(3-메틸-4-프로피온아미도페닐)니코티네이트(113mg, 95%)를 얻었고, 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.92 분; m/z= 299.05 $(M+H)^+$

[1426] *메틸 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코티네이트의 제조*

[1427] 

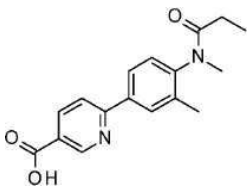
[1428] 건조 테트라하이드로퓨란(10㎖) 중의 메틸 6-(3-메틸-4-프로피온아미도페닐)니코티네이트(113㎎, 97%, 0.12㎜ol) 용액에 NaH(16㎎, 0.40㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, MeI(86㎕, 0.44㎜ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물로부터 휘발 성분의 제거 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 합하고 나서, 건조시키고, 여과시켜 메틸 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코티네이트(62㎎, 48%)를 오렌지색 오일로서 얻었고, 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(방법 2): R_t = 1.02 분; m/z= 313.01 $(M+H)^+$.

[1429] *6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코틴산의 제조*

[1430] 

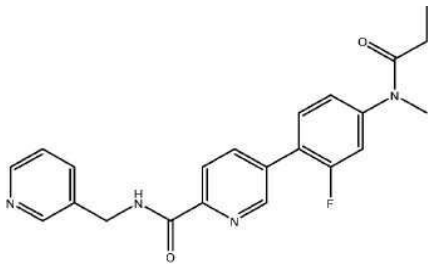
[1431] 테트라하이드로퓨란(5㎖)과 물(1.0㎖)의 혼합물 중의 메틸 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코티네이트(62㎎, 0.17㎜ol) 용액에 $LiOH \cdot H_2O$(26㎎, 1㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 수층을 추가적으로 물(4㎖)로 희석시키고, 1N HCl을 이용하여 pH=2로 산성화시켰다. 수성층을 EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하고 나서, 증발시켜 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코틴산(50㎎, 84%)을 얻었고, 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.52 분; m/z= 299.04 $(M+H)^+$.

[1432] *6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드(화합물 I-232)의 제조*

[1433] 

[1434] 건조 다이클로로메탄(5㎖) 중의 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)니코틴산(50㎎, 88%, 0.15㎜ol) 용액에 DIPEA(51㎕, 0.29㎜ol), HATU(67㎎, 0.18㎜ol)와 3-피리딜메탄아민(15㎕, 0.15㎜ol)을 첨가하였다. 목적하는 생성물로의 완전한 전환까지 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하였다(2×5㎖). 유기층을 감압 하에 농축시켜, 남아있는 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 6-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도) 페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드를 무색의 오일(23㎎, 39%)로서 얻었다. LC-MS(방법 6): R_t = 2.89 분; m/z= 389.00 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ[ppm] =0.91 (t, J = 7.46 Hz, 3H) 1.77 - 1.88 (m, 1H) 1.90 - 2.03 (m, 1H) 2.25 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 4.54 (d, J = 5.87 Hz, 2H) 7.32 - 7.41 (m, 2H) 7.71 - 7.79 (m, 1H) 8.04 (dd, J = 8.13, 1.77 Hz, 1H) 8.13 (td, J = 8.25, 1.47 Hz, 2H) 8.32 (dd, J = 8.38, 2.38 Hz, 1H) 8.47 (dd, J = 4.83, 1.65 Hz, 1H) 8.54 - 8.62 (m, 1H) 9.12 (dd, J = 2.32, 0.73 Hz, 1H) 9.31 (t, J = 5.87 Hz, 1H).

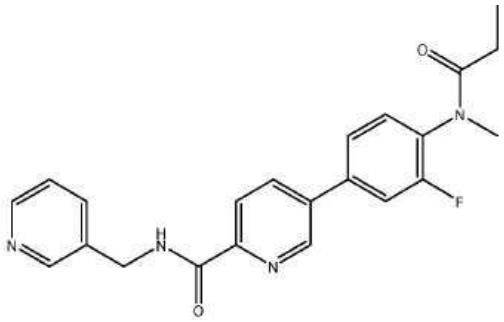
[1435] *5-(2-플루오로-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드(화합물 I-296)의 합성*



[1436]

[1437] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-296을 합성하였다. 외관: 황색 페이스트. LC-MS(방법 6): R_t = 3.29 분; m/z= 393.04 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.95 (t, 3H) 2.20 (m, 2H) 3.22 (s, 3H) 4.56 (d, 2H) 7.36 (d, 1H) 7.52 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.08-8.25 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.58 (t, 1H).

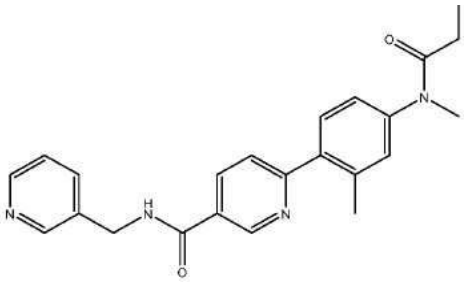
[1438] ***5-(3-플루오로-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드(화합물 I-284)의 합성***



[1439]

[1440] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-284를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 2.16 분; m/z= 393.02 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.94 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H,), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H).

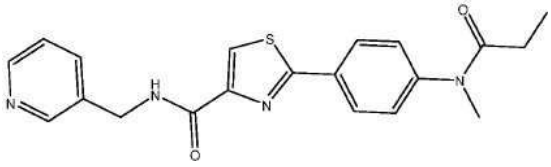
[1441] ***6-(2-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)니코틴아마이드(화합물 I-246)의 합성***



[1442]

[1443] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-246을 합성하였다. 외관: 백색 페이스트. LC-MS(방법 6): R_t = 2.78 분; m/z= 389.62 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.04 (t, 3H), 1.87 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.54(d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.07 (t, 1H).

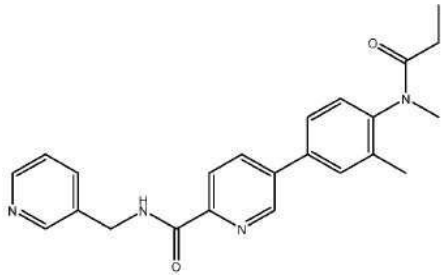
[1444] ***2-(4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)thiazole-4-카복스아마이드(화합물 I-241)의 합성***



[1445]

[1446] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-241을 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS (방법 1): R_t = 0.66 분; m/z= 381.55 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.94 (m, 3H), 2.14(br. s, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.21 (t, 1H).

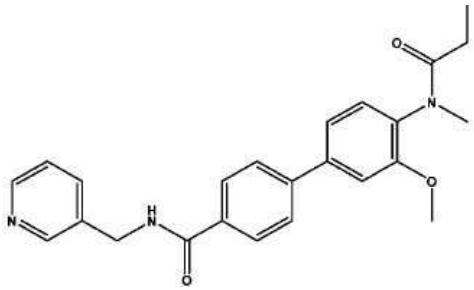
[1447] ***5-(3-메틸-4-(N-메틸프로피온아미도)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피콜린아마이드(화합물 I-227)의 합성***



[1448]

[1449] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-227을 합성하였다. 외관: 무색의 오일. LC-MS(방법 2): R_t = 0.85 분; m/z= 388.08 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.91 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 1.76 - 1.88 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.53 (d, J = 6.2 4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.83, 4.77 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.13, 0.67 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.19, 2.32 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.77, 1.71 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 2.32, 0.73 Hz, 1H), 9.50 (t, J = 6.36 Hz, 1H).

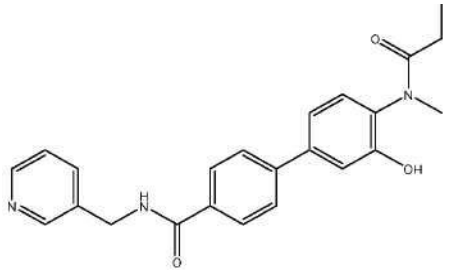
[1450] ***3'-메톡시-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-248)의 합성***



[1451]

[1452] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-248을 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 3.30 분; m/z= 404.01 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.90 (t, 3H), 1.82-2.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (t, 1H)

[1453] ***3'-하이드록시-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-260)의 합성***

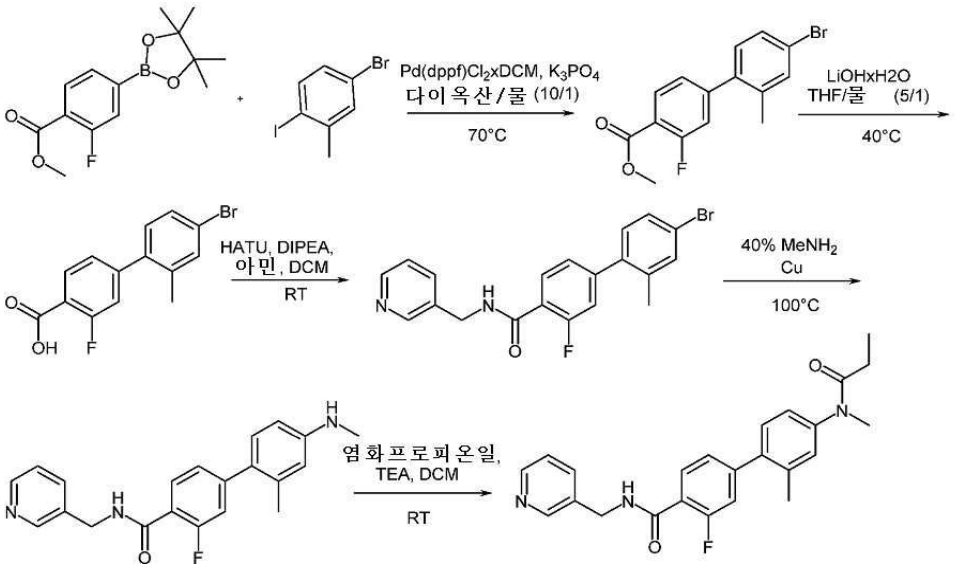


[1454]

[1455] 상기 화합물 I-232와 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-260을 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 2.43 분; m/z= 390.00 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.92 (t, 3H), 1.92-2.09 (m,

2H), 3.06 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 10.06 (br. s, 1H).

[1456] *3-플루오로-2'-메틸-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-271)의 합성*



[1457]

[1458] *메틸 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트의 합성*



[1459]

[1460] 1,4-다이옥산(11㎖)과 물(1.1㎖)의 혼합물 중의 메틸 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(200㎎, 0.71㎜ol)와 4-브로모-1-아이오도-2-메틸-벤젠(110㎕, 0.79㎜ol)의 용액에 K_3PO_4(455㎎, 2.1㎜ol)를 첨가하였다. Pd(dppf)Cl_2xDCM(29㎎, 0.036㎜ol)을 첨가하였을 때 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(15㎖)을 첨가하고, 수층을 분리시키고, 제거하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 남아있는 잔기를 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액 다음에, 염수로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켜 메틸 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(300㎎)를 얻었고, 있는 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (방법 1): R_t = 1.46 분; m/z= 보이는 이온화 없음$(M+H)^+$.

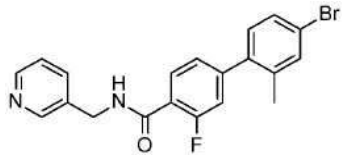
[1461] *4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산의 제조*



[1462]

[1463] 테트라하이드로퓨란(30㎖)과 물(3㎖)의 혼합물 중의 메틸 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실레이트(500㎎, 2.1㎜ol) 용액에 LiOH·H_2O(304㎎, 12㎜ol)를 첨가하였다. 반응 용액을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 수층을 추가적으로 물(4㎖)로 희석시키고, 1N HCl을 이용하여 pH=2로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 다이에틸 에터로 세척하고 나서, 감압 하에 건조시켜 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산을 백색 고체(250㎎, 73%)로서 얻었다. LC-MS (방법 1): R_t = 1.25 분; m/z= 309.35 $(M+H)^+$.

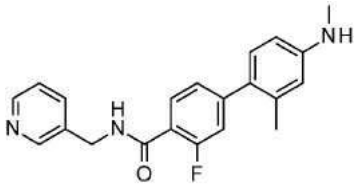
[1464] *4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드의 제조*



[1465]

[1466] 건조 다이클로로메탄(20㎖) 중의 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복실산(250㎎, 0.68㎜ol) 용액에 DIPEA(240㎕, 1.4㎜ol), HATU(310㎎, 0.0.82㎜ol)와 3-피리딜메탄아민(76㎕, 0.75㎜ol)을 첨가하였다. 목적하는 생성물로의 완전한 전환까지 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(2×5㎖)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시키고, 건조시켜 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(310㎎, 98%)를 얻었다. LC-MS (방법 1): R_t = 1.06 분; m/z= 401.43 $(M+H)^+$.

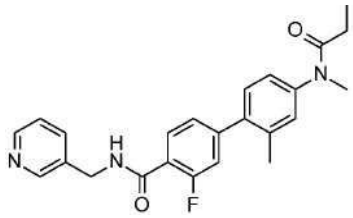
[1467] *3-플루오로-2'-메틸-4'-(메틸아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드의 제조*



[1468]

[1469] 4'-브로모-3-플루오로-2'-메틸-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(44㎎, 0.115㎜ol), 40% 수성 메틸아민 용액(1.11㎖, 12.9㎜ol)과 구리 분말(0.366㎎, 0.00576㎜ol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 밀봉관에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 물(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 3-플루오로-2'-메틸-4'-(메틸아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(175㎎, 30%)를 얻었다. LC-MS (방법 1): R_t = 0.72 분; m/z= 333.57 $(M+H)^+$.

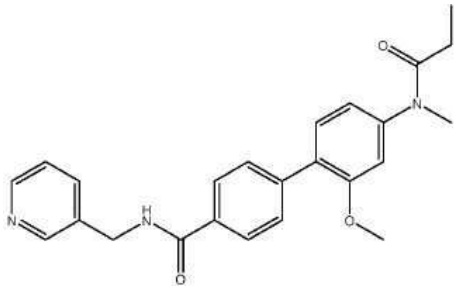
[1470] *3-플루오로-2'-메틸-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-271)의 합성*



[1471]

[1472] 0℃(빙욕)에서 교반시킨 건조 다이클로로메탄(3㎖) 중의 3-플루오로-2'-메틸-4'-(메틸아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(175㎎, 0.25㎜ol) 용액에 트라이에틸아민(70㎕, 0.50㎜ol) 다음에 염화 프로피온일(24㎕, 0.27㎜ol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 표적 생성물로의 완전한 전환까지 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1M HCl(2×2㎖)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켜, 남아있는 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 3-플루오로-2'-메틸-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드를 황색 페이스트(20㎎, 10%)로서 얻었다. LC-MS(방법 2): R_t = 0.73 분; m/z= 406.61 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.95 (m, 3H), 2.10 (br. s, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.99 (t, 1H).

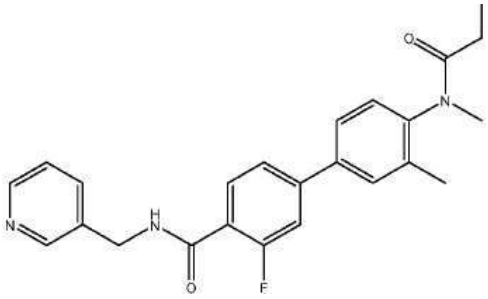
[1473] *2'-메톡시-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-257)의 합성*



[1474]

[1475] 상기 화합물 I-271과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-257를 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 2): R_t = 3.29 분; m/z= 404.04 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.95 (t, J = 7.40 Hz, 3H) 2.14 (br. s., 2H) 3.20 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 4.51 (d, J = 5.99 Hz, 2H) 6.99 (d, J = 7.95 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.32 - 7.42 (m, 2H) 7.59 (d, J = 7.82 Hz, 2H) 7.72 (d, J = 7.82 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 8.07 Hz, 2H) 8.45 (d, J = 4.65 Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 9.13 (t, J = 5.93 Hz, 1H).

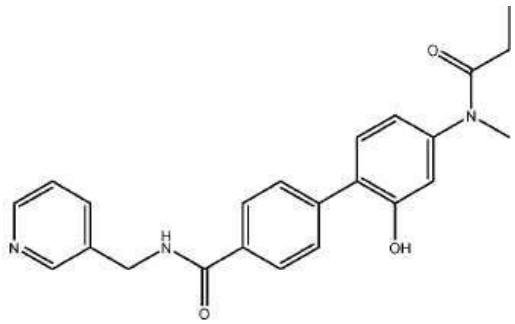
[1476] ***3-플루오로-3'-메틸-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-258)의 합성***



[1477]

[1478] 상기 화합물 I-271과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-258을 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 6): R_t = 3.59 분; m/z= 406.03 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.91 (t, J = 7.21 Hz, 3H) 1.74 - 1.87 (m, 1H) 1.90 - 2.01 (m, 1H) 2.23 (br. s., 3H) 3.07 (br. s., 3H) 4.50 (br. s., 2H) 7.28 - 7.44 (m, 2H) 7.60 - 7.81 (m, 6H) 8.39 - 8.65 (m, 2H) 8.96 (br. s., 1H).

[1479] ***2'-하이드록시-4'-(N-메틸프로피온아미도)-N-(피리딘-3-일메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 I-263)의 합성***



[1480]

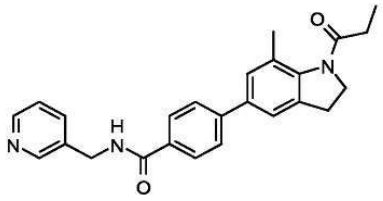
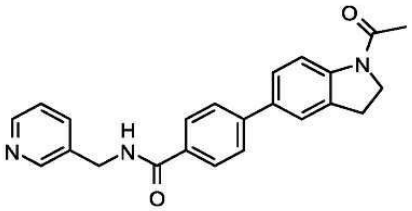
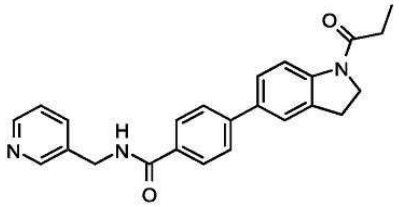
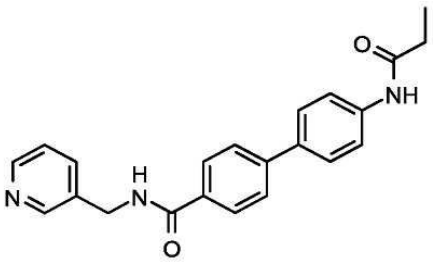
[1481] 상기 화합물 I-271과 본질적으로 유사한 방식으로 화합물 I-263을 합성하였다. 외관: 백색 분말. LC-MS(방법 2): R_t = 2.64 분; m/z= 390.02 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] =0.96 (t, J = 7.48 Hz, 3H) 2.09 - 2.17 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 4.52 (d, J = 6.10 Hz, 2H) 6.84 (s, 2H) 6.86 (d, J = 1.83 Hz, 2H) 7.65 - 7.68 (m, 2H) 7.73 (dt, J = 8.09, 1.91 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 8.54 Hz, 2H) 8.46-8.56 (dd, J = 4.58, 1.53 Hz, 1H) 8.56 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 9.11 (t, J = 5.95 Hz, 1H) 10.00 (br. s., 1H).

[1482] *실시예 13. AGS 세포에서의 세포 생존도*

[1483] AGS 세포는 4일 동안 8점 용량 반응에서 DMSO(약물 없음 대조군) 표 5의 각각의 화합물로 처리하였다. 셀타이

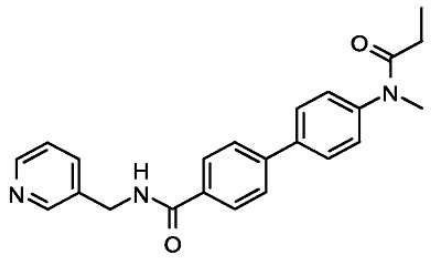
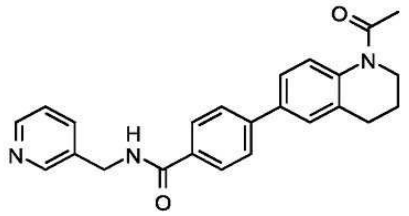
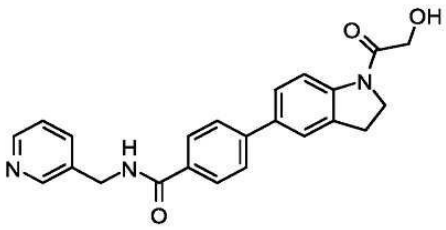
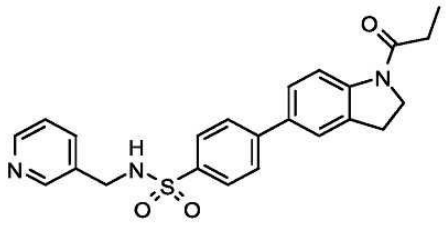
터 글로2(CellTiter Glo2)를 이용하여 세포 생존도를 측정하였다. CDD 볼트(Vault)를 이용하여 각각의 화합물의 IC_{50}을 결정하였다. 예시적인 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

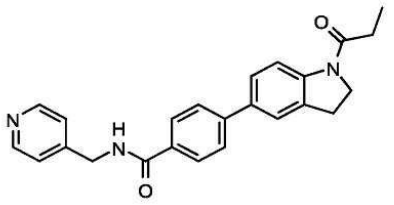
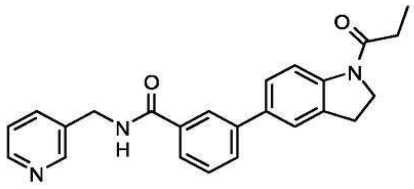
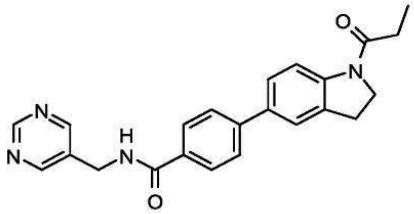
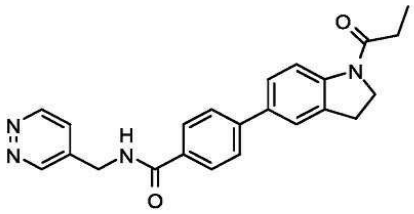
화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-17**	1.05, 1.02
	**I-42**	3.83
	**I-43**	2.48, 2.36
	**I-44**	> 30.0

[1484]

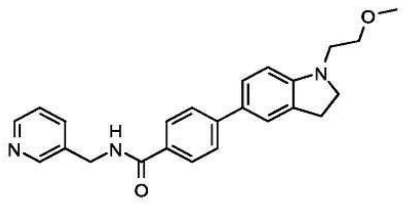
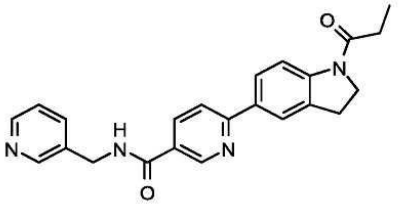
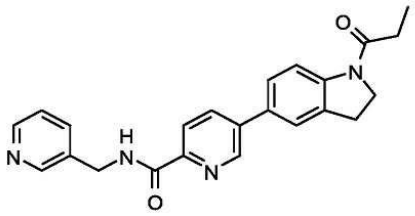
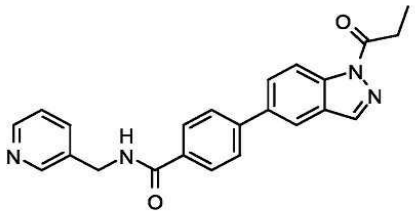
[1485]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-45**	4.45, 4.29
	**I-46**	> 17.5, >18.3
	**I-47**	3.22
	**I-48**	9.45

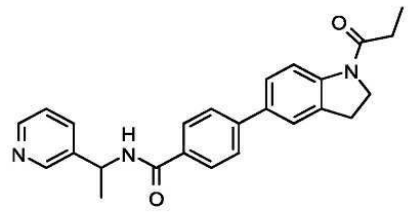
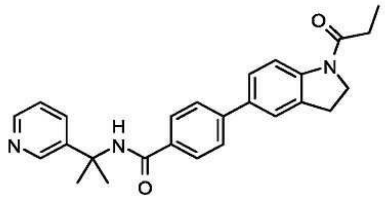
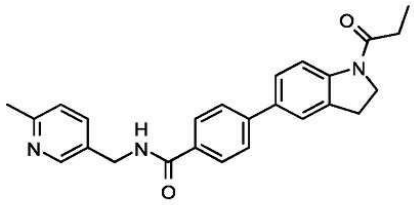
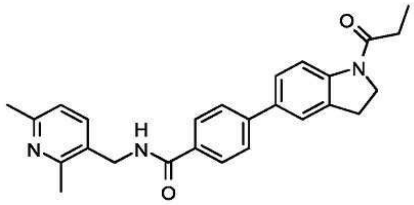
[1486]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-49**	> 30.0
	**I-50**	> 30.0
	**I-51**	> 30.0
	**I-52**	> 10, >8.01

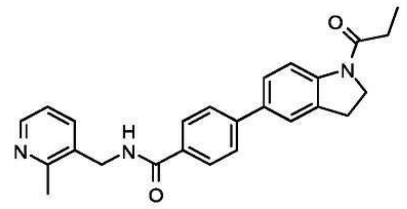
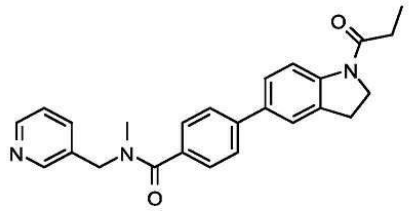
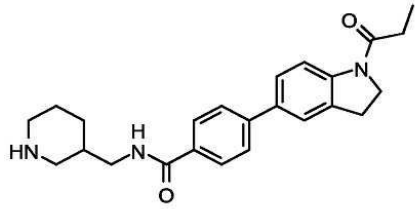
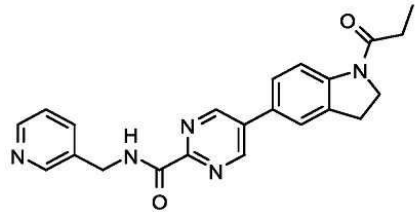
[1487]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-53**	3.52
	**I-54**	> 17.0, > 16.9
	**I-55**	2.89, 3.66
	**I-56**	7.68

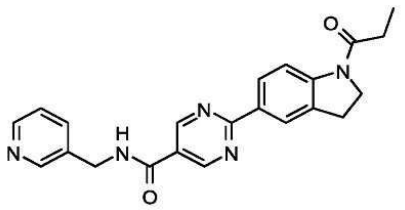
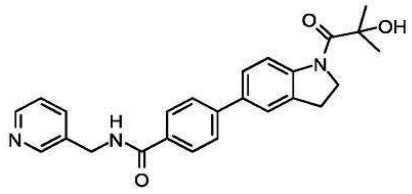
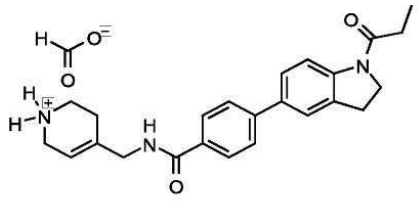
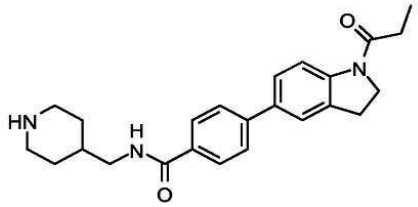
[1488]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-57**	> 28.2
	**I-58**	> 30.0
	**I-59**	> 30.0
	**I-60**	0.344, 0.384

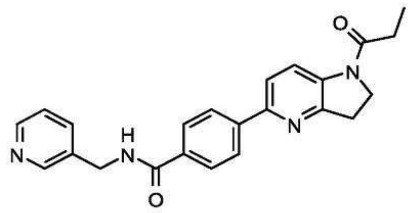
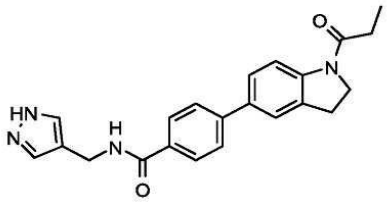
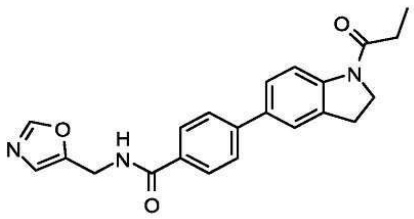
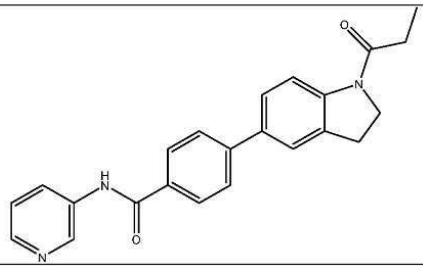
[1489]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-61**	> 30.0
	**I-62**	29.3
	**I-63**	> 30.0
	**I-65**	7.27

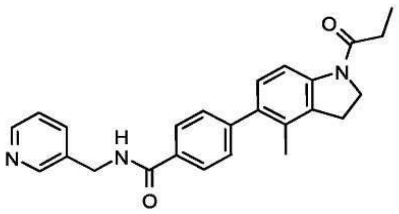
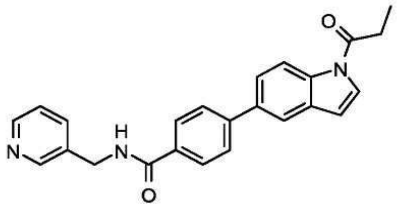
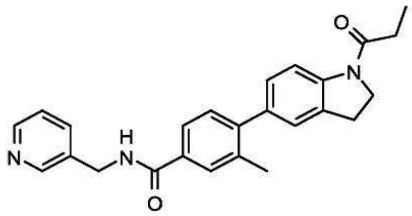
[1490]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-66**	> 30.0
	**I-68**	29.7
	**I-69** 의 모노 포메이트	> 30.0
	**I-70**	> 30.0

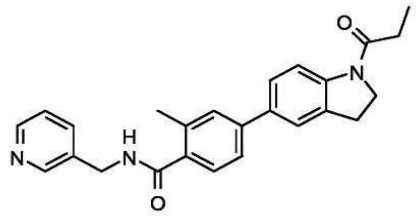
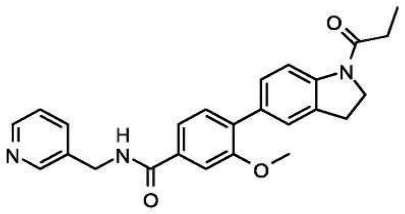
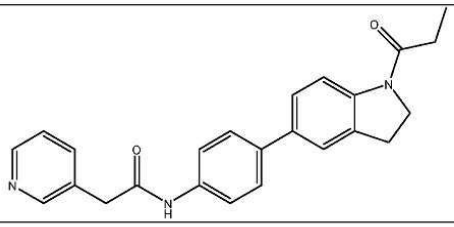
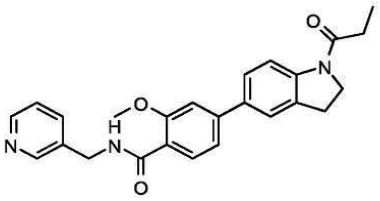
[1491]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-71**	4.35
	**I-72**	> 30.0
	**I-73**	> 30.0
	**I-74**	6.61

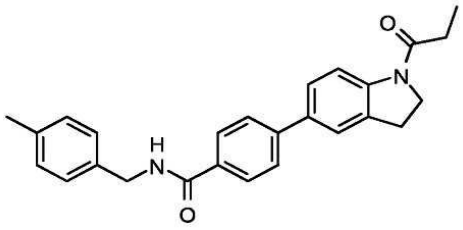
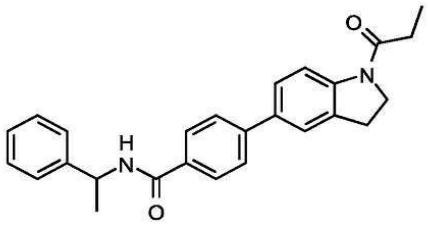
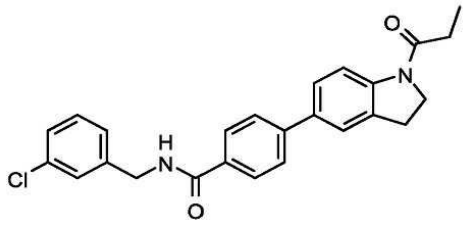
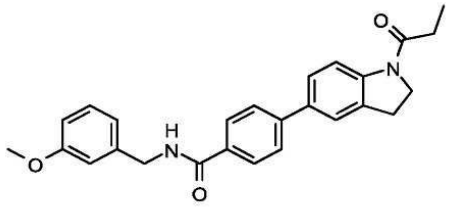
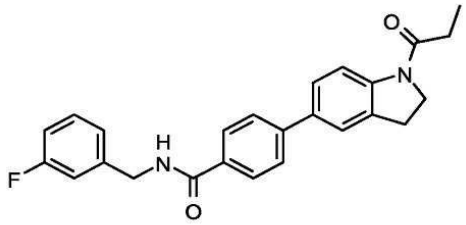
[1492]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-75**	> 20.6
	**I-80**	0.49, 0.653
	**I-90**	> 13.3
	**I-91**	2.03, 2.59

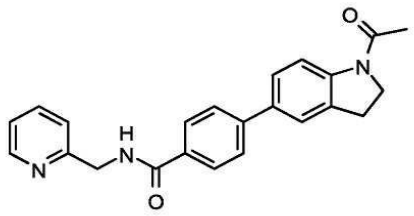
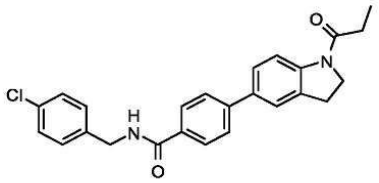
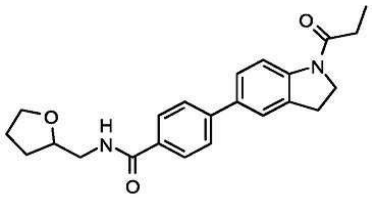
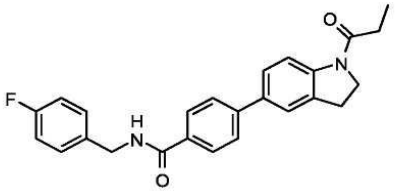
[1493]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-93**	7.44, >16.2
	**I-94**	7.86, 8.71
	**I-95**	> 30.0
	**I-96**	> 30.0

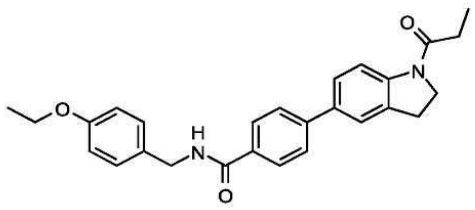
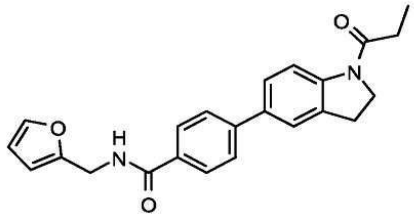
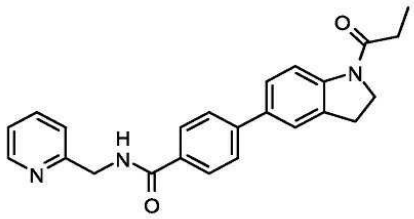
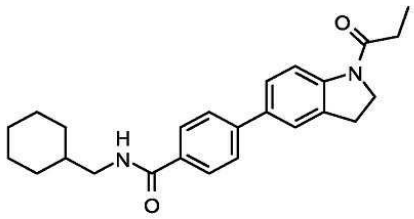
[1494]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-157**	> 30.0
	**I-160**	> 30.0
	**I-168**	> 30.0
	**I-171**	> 30.0
	**I-174**	> 30.0

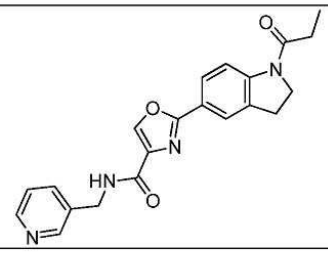
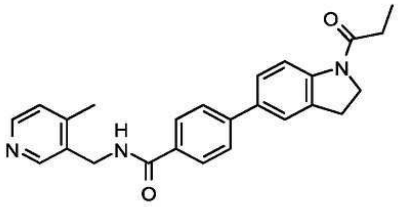
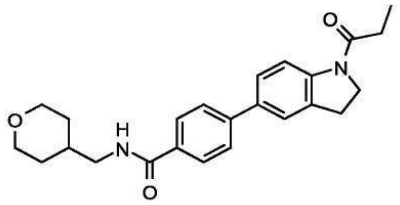
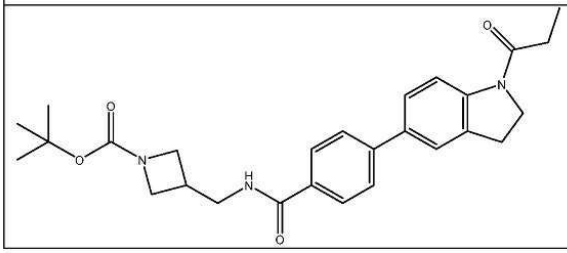
[1495]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-175**	5.14
	**I-176**	25.8
	**I-178**	> 30.0
	**I-179**	> 30.0

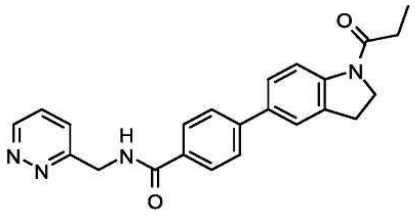
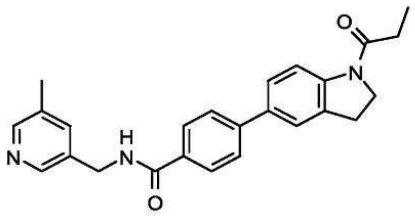
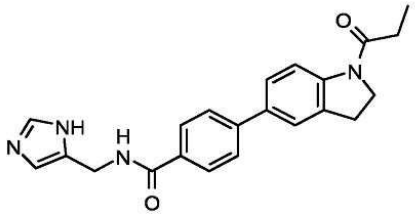
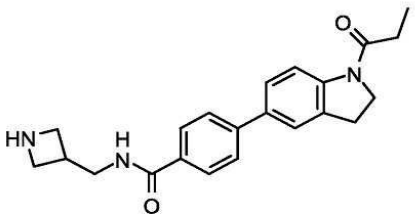
[1496]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-180**	> 30.0
	**I-181**	> 30.0
	**I-185**	15.5, 21
	**I-186**	> 30.0

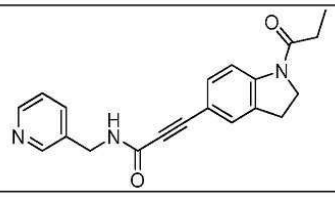
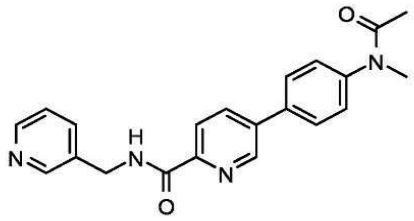
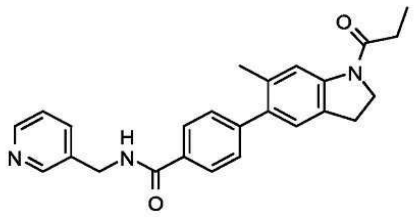
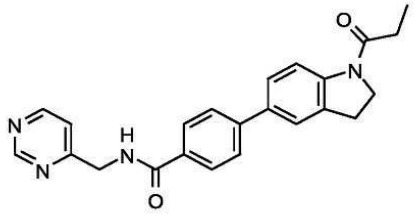
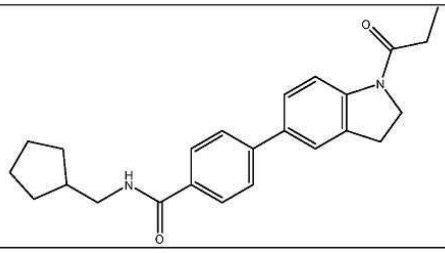
[1497]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-187**	3.51, 16.3
	**I-188**	> 30.0
	**I-191**	> 30.0
	**I-196**	> 30.0

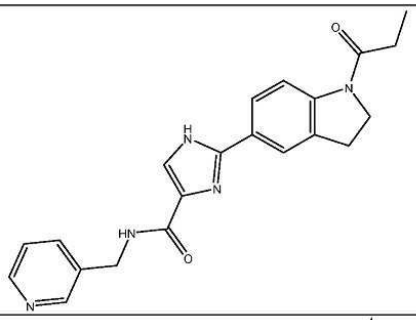
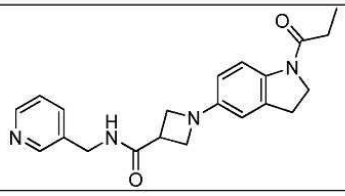
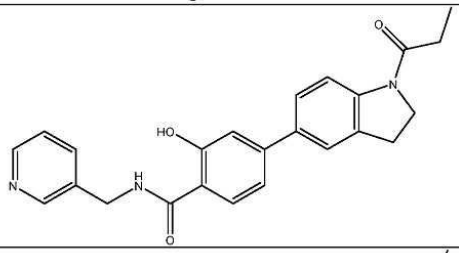
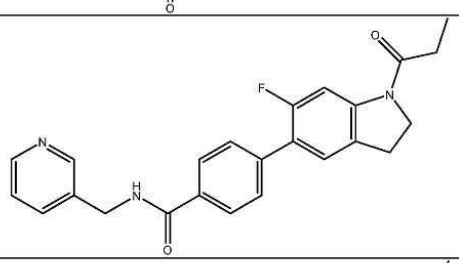
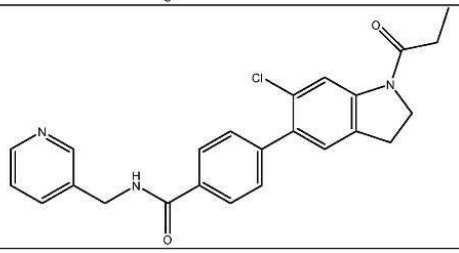
[1498]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-197**	25.2
	**I-198**	1.06
	**I-199**	29.9, 14.7
	**I-200**	> 30.0

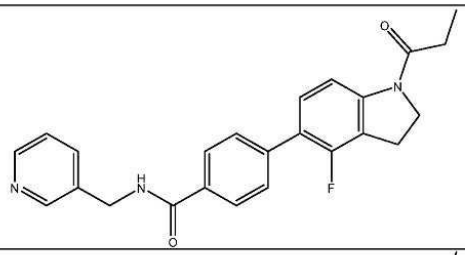
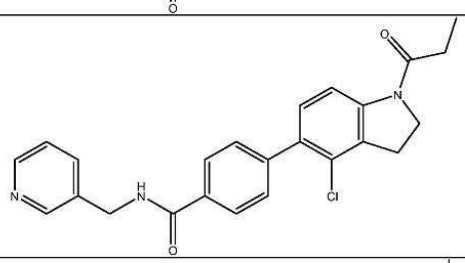
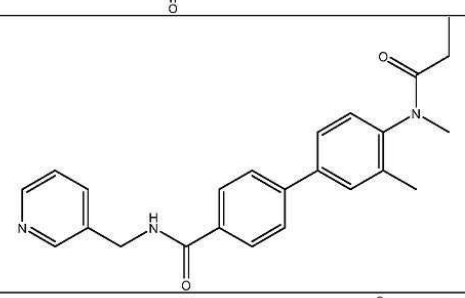
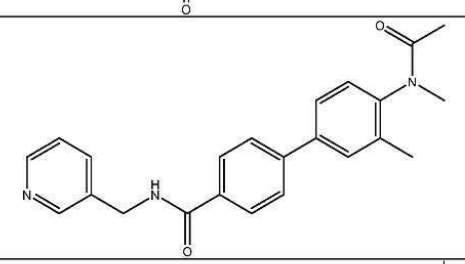
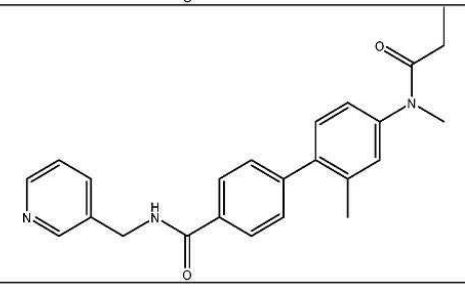
[1499]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-201**	13.4, >100
	**I-202**	10.3, 17.5
	**I-203**	1.54
	**I-204**	>30
	**I-207**	> 100

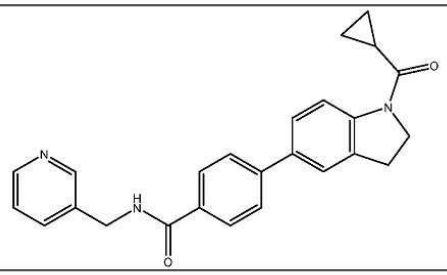
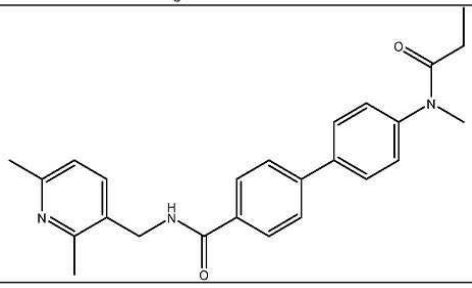
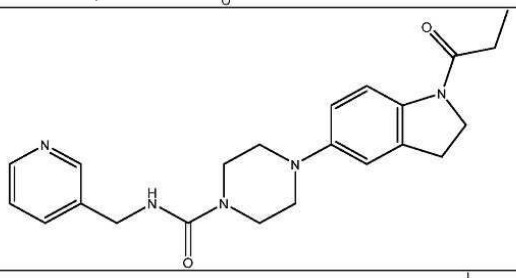
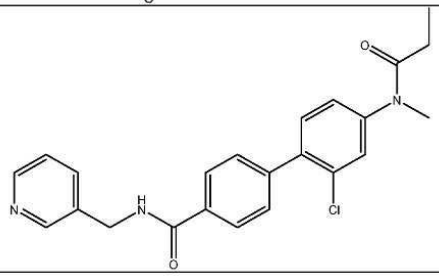
[1500]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-208**	>30.0, 15.1
	**I-209**	>30.0
	**I-210**	3.02
	**I-211**	1.16
	**I-212**	1.35

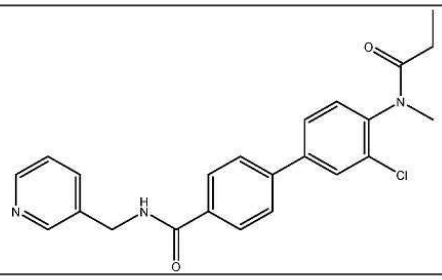
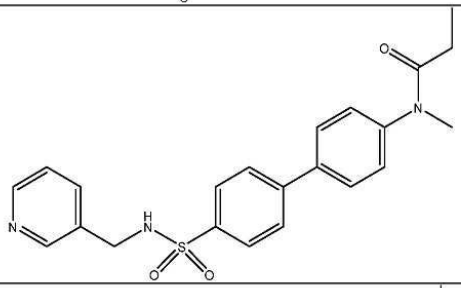
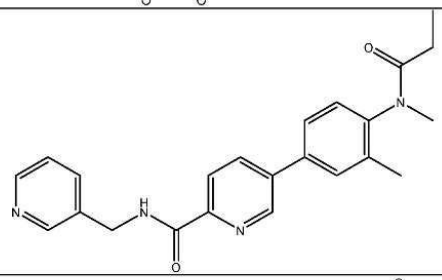
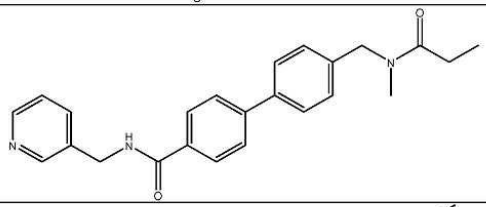
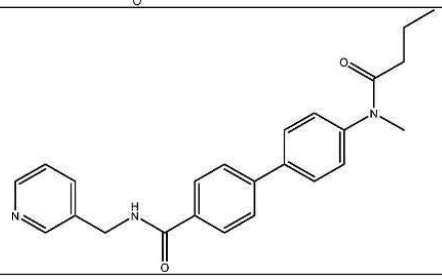
[1501]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-213**	3.48
	**I-214**	0.96
	**I-215**	1.82
	**I-216**	2.44
	**I-217**	1.85

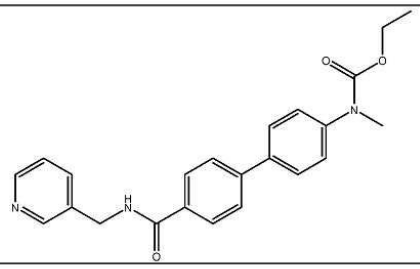
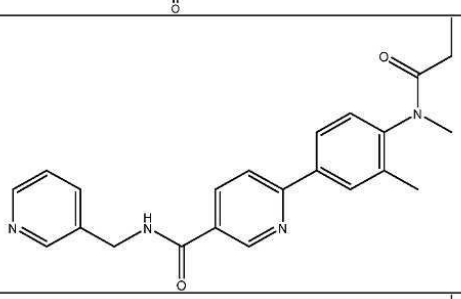
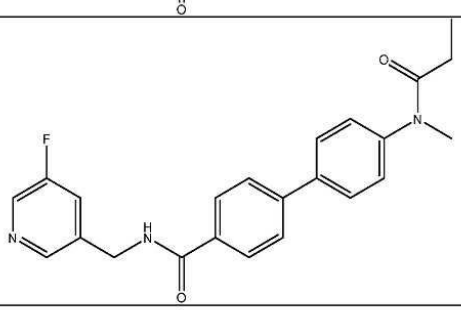
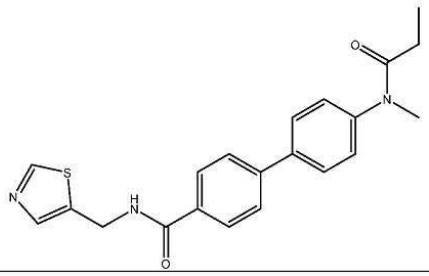
[1502]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-220**	2.94
	**I-221**	0.607
	**I-223**	4.54
	**I-224**	1.48

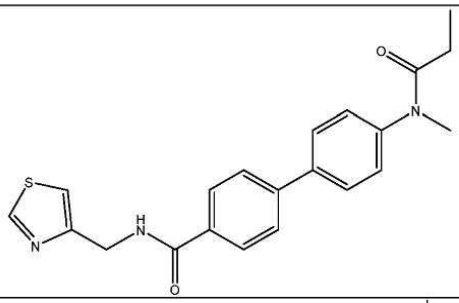
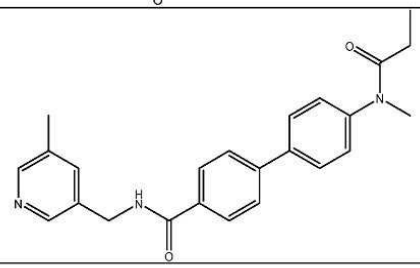
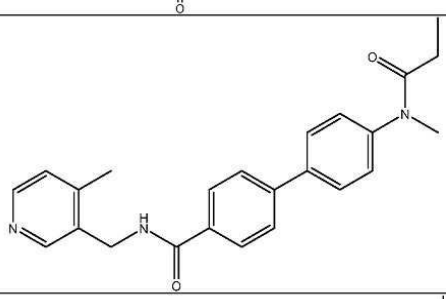
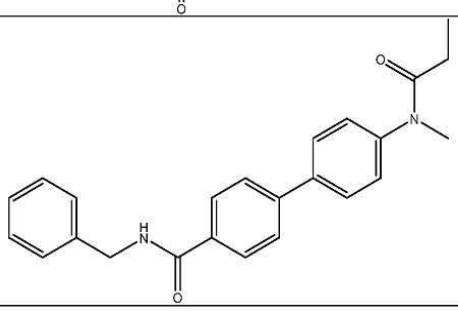
[1503]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-225**	1.09
	**I-226**	9.76
	**I-227**	5.22
	**I-228**	3.81
	**I-230**	4.57

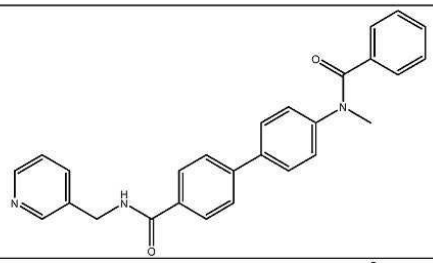
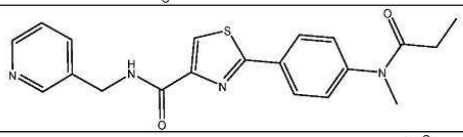
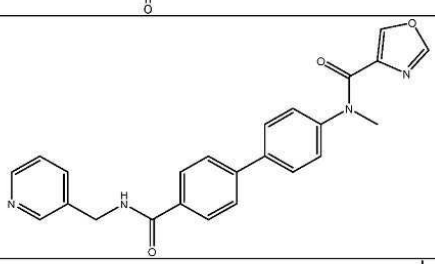
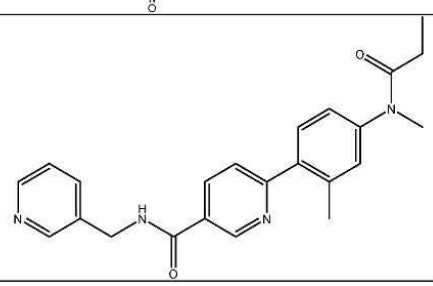
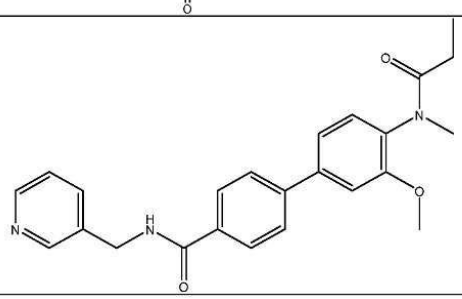
[1504]

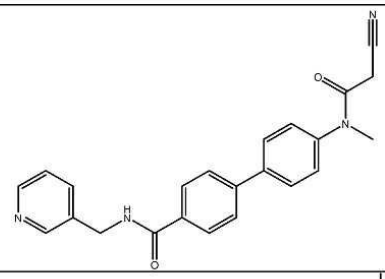
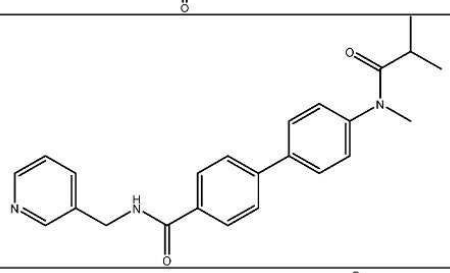
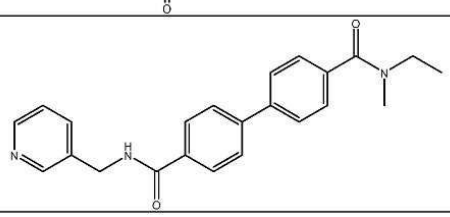
화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-231**	3.41
	**I-232**	1.28
	**I-234**	> 30.0
	**I-235**	> 30.0

[1505]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-236**	> 30.0
	**I-237**	6.69
	**I-238**	> 30.0
	**I-239**	> 30.0

[1506]

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-240**	5.11
	**I-241**	> 30.0
	**I-245**	5.16
	**I-246**	12.1
	**I-248**	3.59

화합물 구조	화합물 번호	AGS IC_{50} (μM)
	**I-249**	> 18.4
	**I-250**	1.87
	**I-251**	1.65

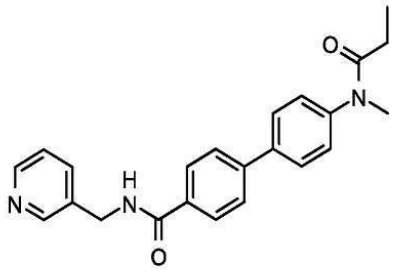
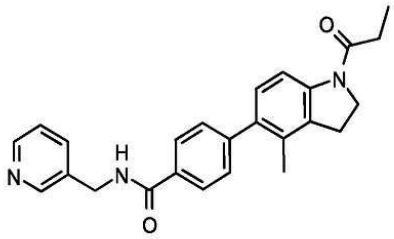
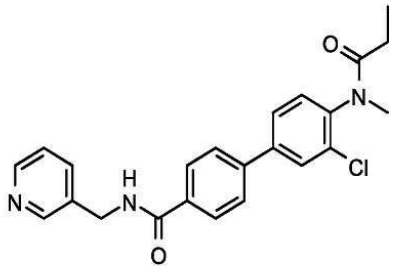
[1507]

[1508] *실시예 14. RS4;11 세포 및 MV-4-11 세포에서의 세포 생존도*

[1509] 96-웰 플레이트의 웰당 대략 10,000개의 RS4;11 세포를 4일 동안 8점 용량 반응에서 DMSO(약물 없음 대조군) 표 6의 각각의 화합물로 처리하였다. 셀타이터 글로2를 이용하여 세포 생존도를 측정하였다. CDD 볼트를 이용하여 각각의 화합물의 IC_{50}을 결정하였다. 예시적인 결과를 표 6에 나타낸다.

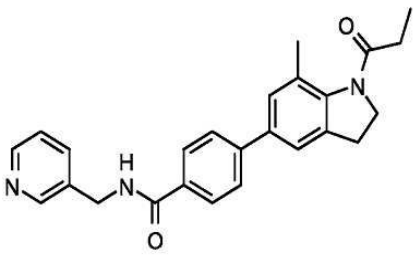
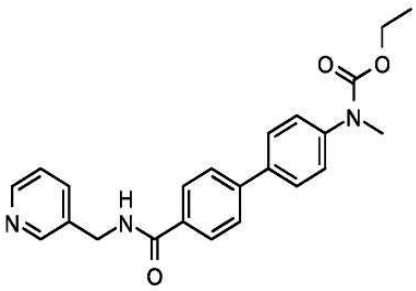
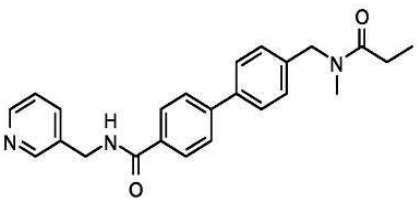
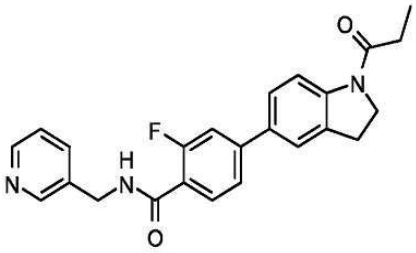
[1510] 96-웰 플레이트의 웰당 대략 10,000개의 MV-4-11 세포를 4일 동안 8점 용량 반응에서 DMSO(약물 없음 대조군) 표 6의 각각의 화합물로 처리하였다. 셀타이터 글로2를 이용하여 세포 생존도를 측정하였다. CDD 볼트를 이용하여 각각의 화합물의 IC_{50}을 결정하였다. 예시적인 결과를 표 6에 나타낸다.

표 6

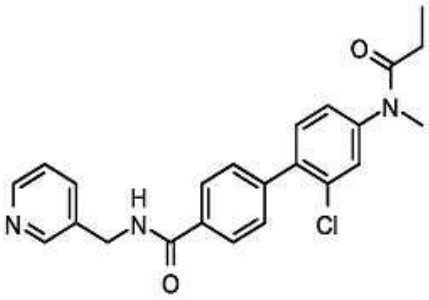
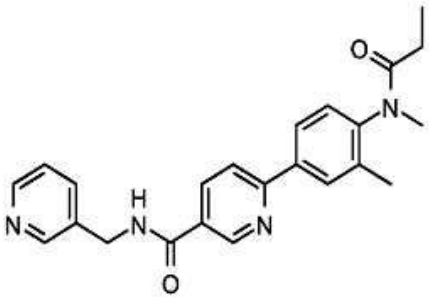
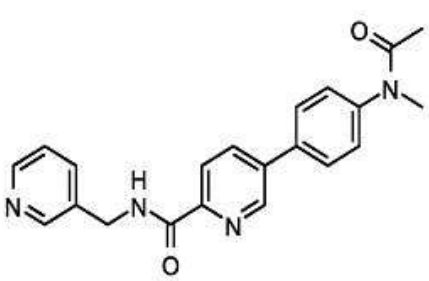
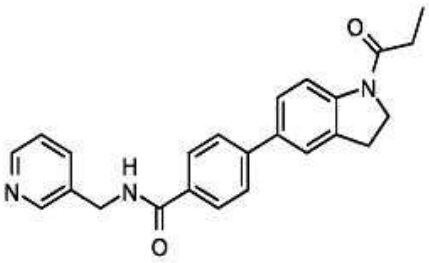
화합물 구조	화합물 번호	MV-4-11 IC_{50} (μM)	RS4;11 IC_{50} (μM)
	I-45	0.218	0.689
	I-80	0.565	0.886
	I-225	0.613	0.237

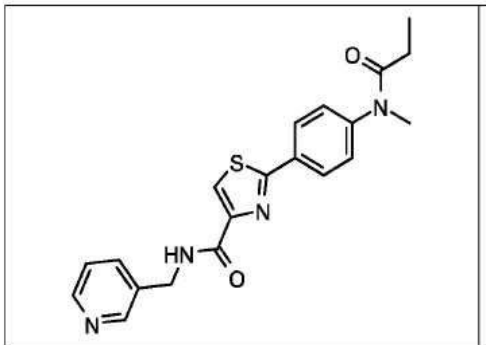
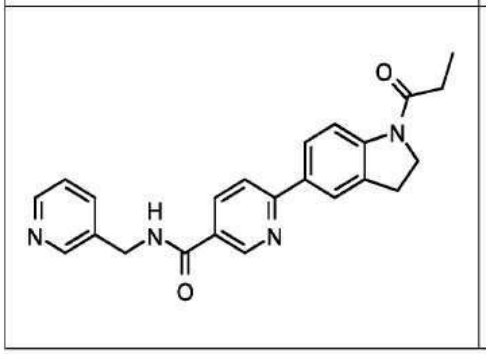
[1511]

[1512]

	I-17	0.67	0.27
	I-231	0.741	2.92
	I-228	0.765	1.93
	I-98	0.845	> 30.0

[1513]

	I-224	1.1	5.32
	I-232	1.22	0.231
	I-202	1.47	2.55
	I-43	2.93	0.606

	I-241	3.92	10.5
	I-54	10.4	4.92

[1514]

[1515] 참고문헌

1. American Cancer Society. 2017. Cancer Facts & Figures, 2017. Atlanta: American Cancer Society.

2. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014 Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

3. Taniguchi H, Moriya C, Igarashi H, Saitoh A, Yamamoto H, Adachi Y, Imai K. 2016. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *Cancer Sci* 107: 1556–1562.

4. Seyfried T and Huysentruyt LC. 2013. On the Origin of Cancer Metastasis. *Crit Rev Oncog.* 18(1-2): 43–73.

5. Bonnet D and Dick JE. 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 3(7):730-7.

6. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. 2007. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature.* 445(7123):106-10.

[1516]

7. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, *et al.* 2015. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells *in vivo*. *Science translational medicine*. 7(302):302ra136.

8. Chen J, Li Y, Yu T-S, *et al.* 2012. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature.* 488: 522-26.

9. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA. 2008. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human. *Nat Genet* 40: 499-507.

10. Hadjimichael *et al*., *World J. Stem Cells*, **2015**, 7(9):1150-1184.

11. Guinney J, *et al*. 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*. 21:1350–1356.

12. The Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202–209.

13. Asciutti S, *et al*. 2011. Diverse Mechanisms of Wnt Activation and Effects of Pathway Inhibition on Proliferation of Human Gastric Carcinoma Cells. *Oncogene*. 24; 30(8): 956–966.

[1517] 14. Laranjeira *et al*., *Expert Opin Drug Discov*., **2016**, *11*, 1071-1080.

[1518] 균등론 및 범주

[1519] 청구범위에서 단수 용어의 항목은 반대로 또는 문맥으로부터 분명하게 다르게 의도되지 않는 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 간에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 반대로 또는 문맥으로부터 분명하게 다르게 의도되지 않는 한, 하나, 하나 이상, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 이에 대해 달리 적절하다면, 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 이에 대해 달리 적절한 실시형태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 이에 대해 달리 적절한 실시형태를 포함한다.

[1520] 더 나아가, 본 발명은 열거된 청구범위 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 설명적 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속되는 임의의 청구항은 동일한 독립항에 의존하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서 제시되는 경우에, 예를 들어, 마쿠쉬 그룹 형식에서, 요소의 각각의 하위그룹이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)는 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명, 또는 본 발명의 양상이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되며, 본 발명의 특정 실시형태 또는 본 발명의 양상은 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순함의 목적을 위해, 해당 실시형태는 본 명세서에서 구체적으로 제시하지 않았다. 또한 용어 "포함하는(comprising)" 및 "함유하는(containing)"은 개방적이며 추가적인 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도된다. 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 더 나아가, 문맥 및 당업자의 이해로부터 달리 표시되거나 달리 명확하지 않다면, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위 범위를, 달리 명확하게 표시되지 않는 한 범위의 하한 단위의 1/10까지 추정할 수 있다.

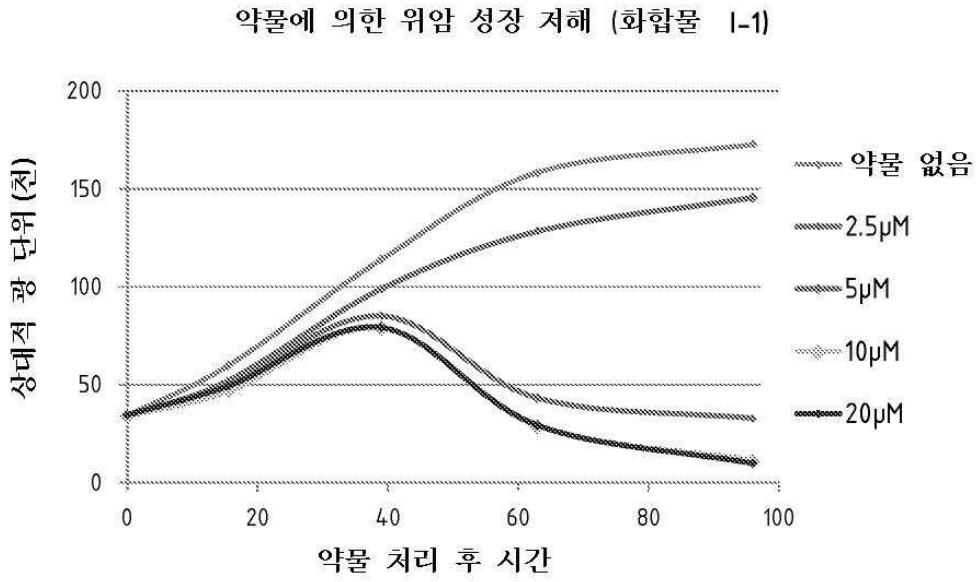
[1521] 본 출원은 다양한 발행 특허, 공개 특허 출원, 논문 및 기타 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 임의의 원용된 참고문헌과 본 명세서 간의 상충이 있다면, 본 명세서로 조절할 것이다. 추가로, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 청구범위 중 임의의 하나 이상으로부터 분명하게 제외될 수 있다. 이들 실시형태는 당업자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 제외가 본 명세서에서 분명하게 제시되지 않는다고 해도, 당업자는 제외할 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 선행 기술의 존재와 관련되든 되지 않든, 임의의 이유로 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

[1522] 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에 기재된 구체적 실시형태에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기재된 본 실시형태의 범주는 상기 설명으로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 오히려, 첨부하는 청구범위에 제시하는 바와 같다. 당업자는 다음의 청구범위에 정의하는 바와 같이 본 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 본 발명의 정신 또는 범주로부터 벗어나는 일 없이 이루어질 수 있다는

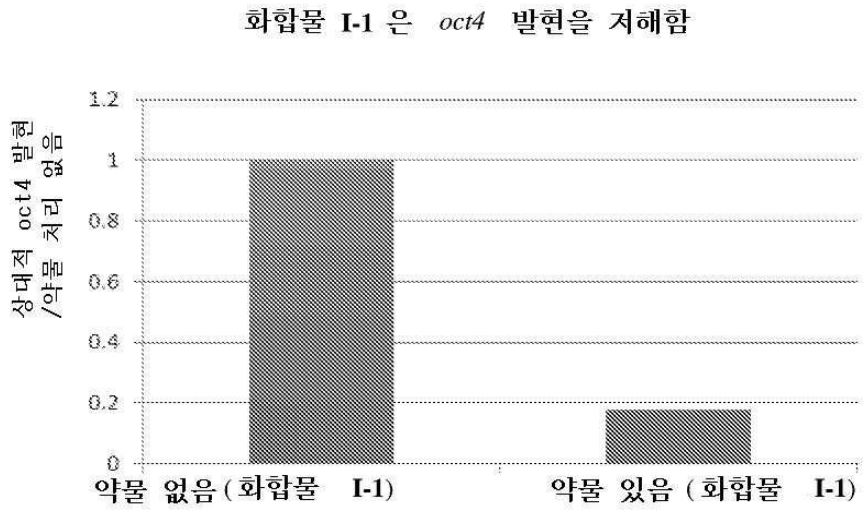
것을 인식할 것이다.

도면

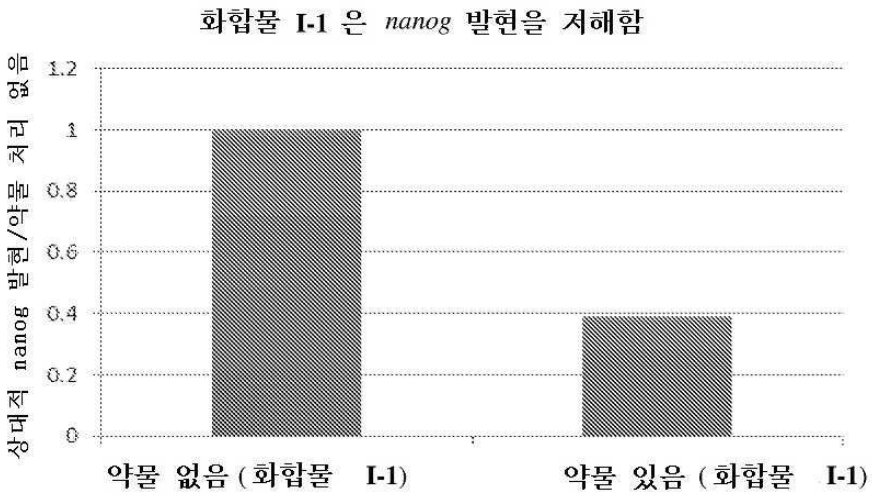
도면1



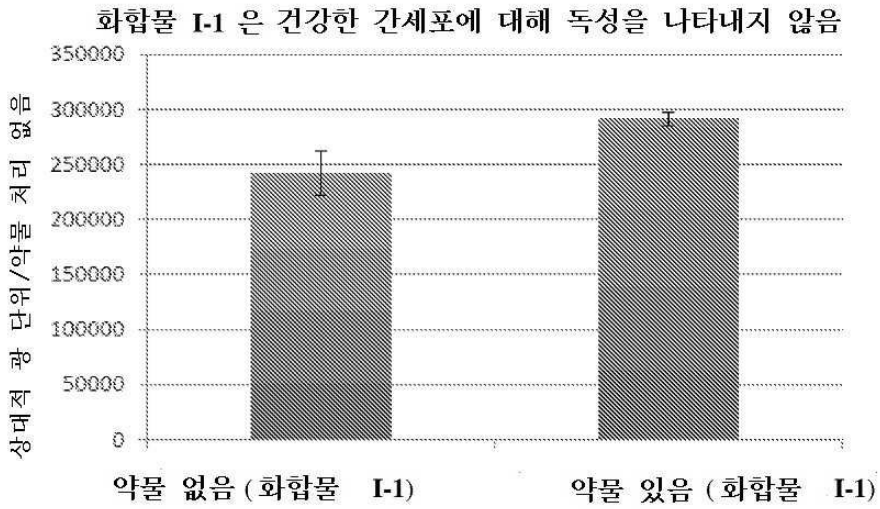
도면2



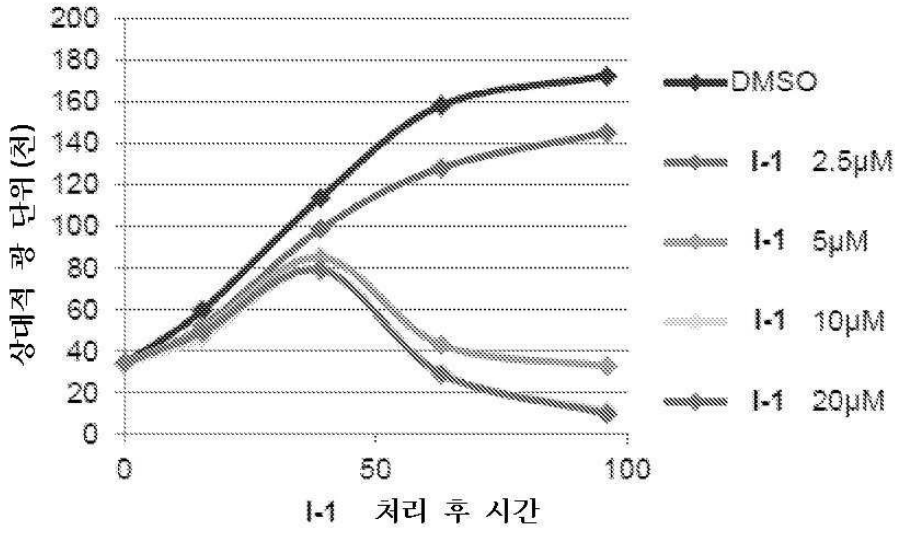
도면3


화합물 I-1 은 nanog 발현을 저해함
상대적 nanog 발현/약물 처리 없음
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
약물 없음 (화합물 I-1)
약물 있음 (화합물 I-1)

도면4


화합물 I-1 은 건강한 간세포에 대해 독성을 나타내지 않음
상대적 광 단위/약물 처리 없음
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
약물 없음 (화합물 I-1)
약물 있음 (화합물 I-1)

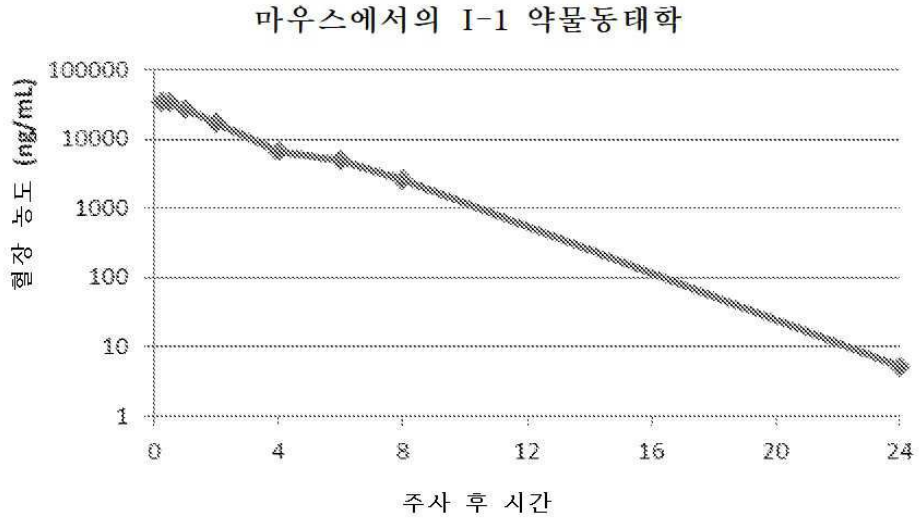
도면5


상대적 광 단위 (천)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
I-1 처리 후 시간
DMSO
I-1 2.5μM
I-1 5μM
I-1 10μM
I-1 20μM

도면6

화합물 I-1	결과
분자량	385.47
ClogP	2.97
tPSA	61.77
용해도 (pH 2; 7.4) (μM)	249; 3.27
마우스 마이크로솜 안정성 ($t_{1/2}$) (분)	38.08
마우스 혈장 안정성 (4시간에 남아있는 %)	95.44

도면7



도면8

