(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월23일
(11) 등록번호 10-2158756
(24) 등록일자 2020년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/12 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 403/08* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) *C07D 405/08* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 493/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/12 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7028270(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2019년10월18일
(85) 번역문제출일자 2019년09월26일
(65) 공개번호 10-2019-0112334
(43) 공개일자 2019년10월04일
(62) 원출원 특허 10-2015-7029130
원출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2019년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/029710
(87) 국제공개번호 WO 2014/153226
국제공개일자 2014년09월25일
(30) 우선권주장
61/781,051 2013년03월14일 미국(US)
61/876,034 2013년09월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
WO2008104077 A1*
KR102028793 B1
WO2008008286 A2
WO2010094609 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에피자임, 인코포레이티드
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 4th 플로어 테크놀러지 스퀘어 400
(72) 발명자
치스워스, 리처드
미국, 매사추세츠 01742, 콩코드, 584 스트로베리 힐 로드
미첼, 로나, 헬렌
미국, 매사추세츠 02138, 캠브리지, 1 니콜스 플레이스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

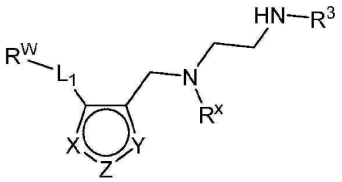
전체 청구항 수 : 총 54 항 심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **아르기닌 메틸기 전이효소 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본원에는 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그리고 이것들의 약학 조성물이 개시되어 있다. 본원에 기술된 화합물들은 아르기닌 메틸기 전이효소 활성 억제에 유용하다. 아르기닌 메틸기 전이효소 매개 질환을 치료하기 위하여 상기 화합물을 사용하는 방법도 개시되어 있다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 403/08 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/08 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 493/10 (2013.01)

(72) 발명자
샤피로, 기드온
미국, 플로리다 32563, 게인즈빌, 5507 엔더블유 80번 애비뉴

스윙어, 카렌 칼라이
미국, 매사추세츠 02421, 렉싱턴, 9 체이스 애비뉴

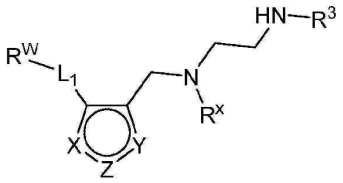
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식 중,

X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이고;

R^X는 메틸, 에틸, 이소프로필, 하이드록시에틸 또는 메톡시에틸이고;

L_1은 결합, 또는 비치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

R^W는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, 다만 L_1이 결합일 때 R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니고;

R^3은 수소, 또는 메틸이며;

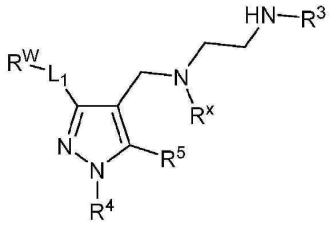
R^4는 수소, 또는 메틸이며; 그리고

R^5는 수소, 또는 메틸임.

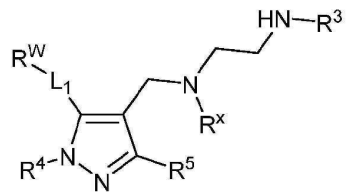
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II 또는 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[화학식 II]



[화학식 III]

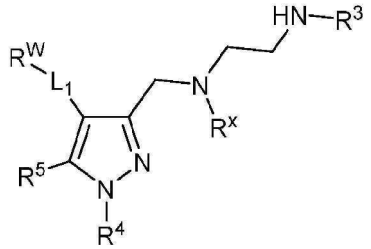


.

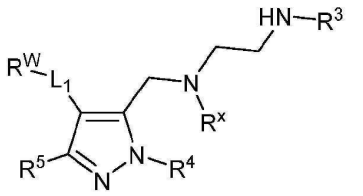
청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV 또는 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[화학식 IV]



[화학식 V]



.

청구항 4

제1항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 사이클로헥실인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 피페리딘인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^3은 수소인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^3은 메틸인 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, R^4는 수소인 화합물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서, R^4는 메틸인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R^5는 수소인 화합물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, R^5는 메틸인 화합물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

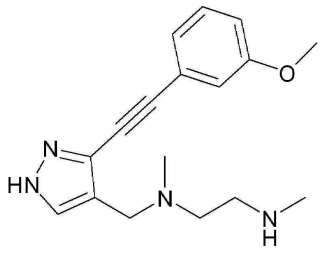
제1항에 있어서, R^x는 메틸인 화합물.

청구항 22

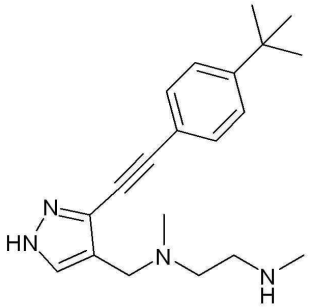
삭제

청구항 23

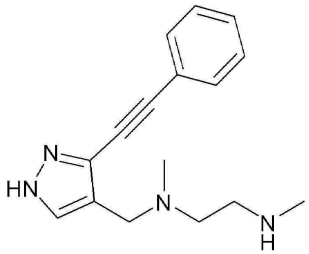
제1항에 있어서, 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



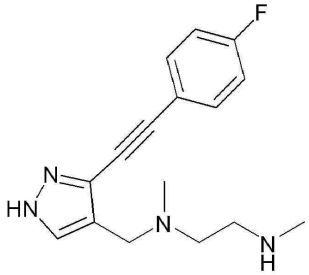
,



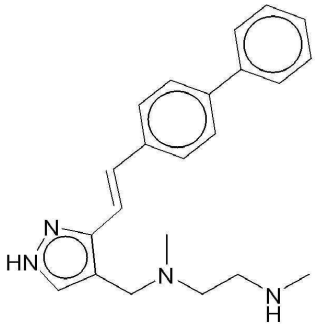
,



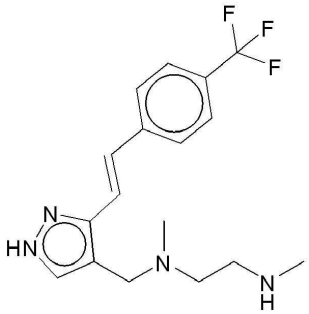
,



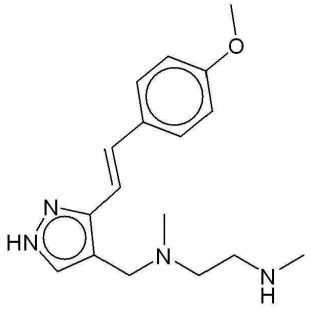
,

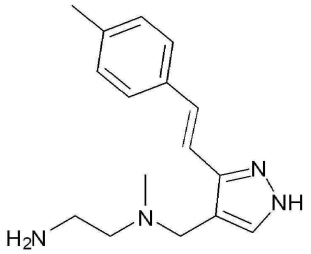


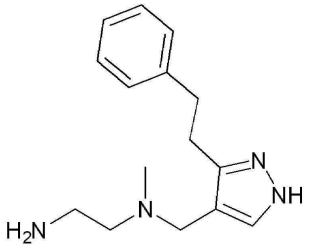
,

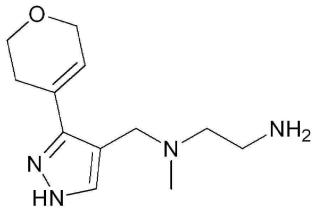


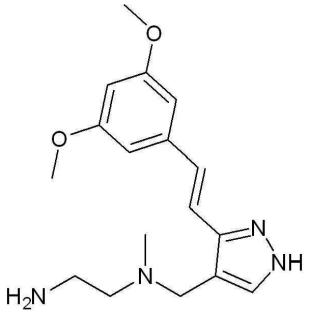
,

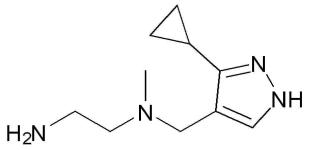

,

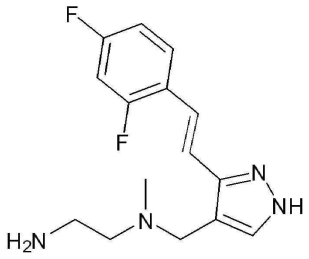

,

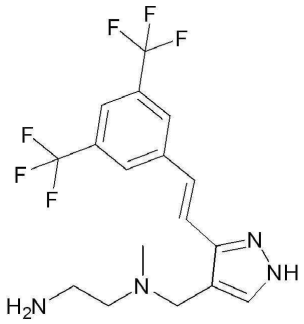

,

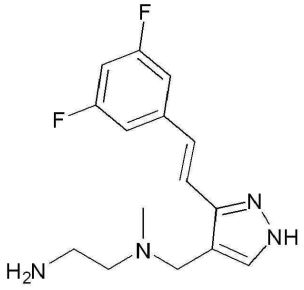

,

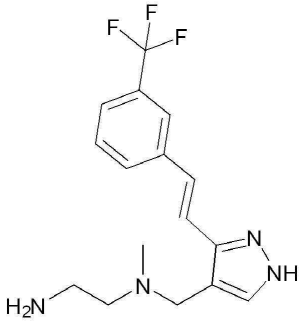

,

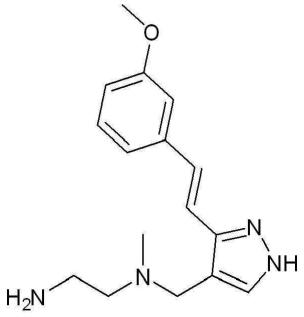

,

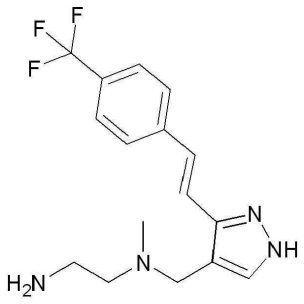

,

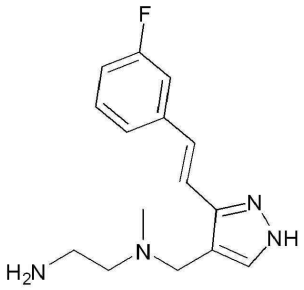

,

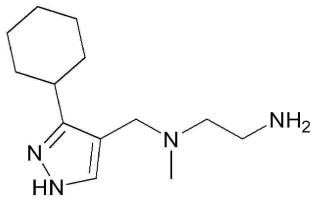

,

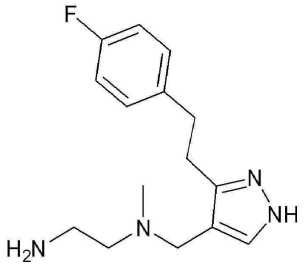

,

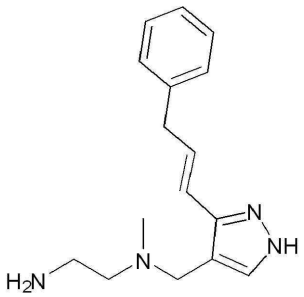

,

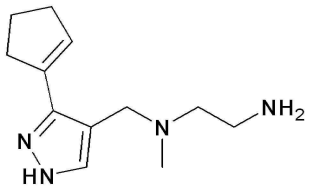

,

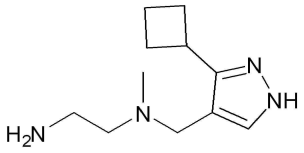

,

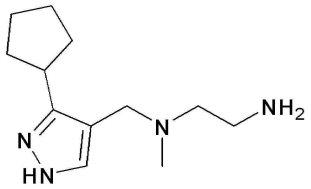

,

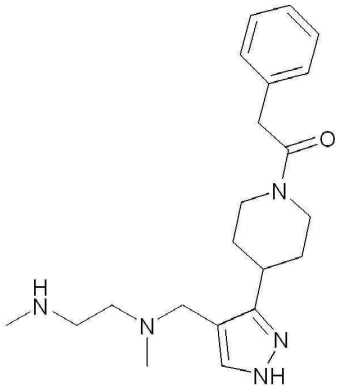

,

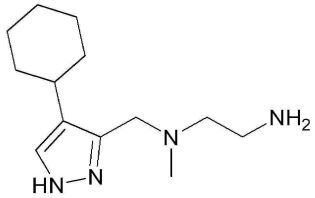

,

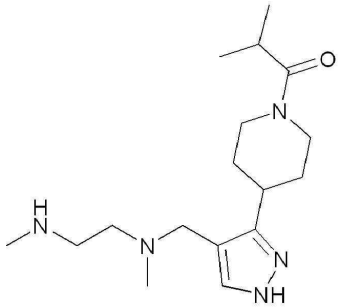

,

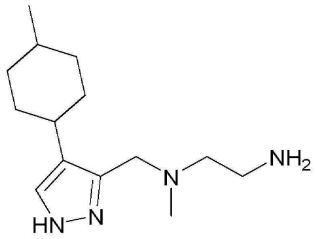

,

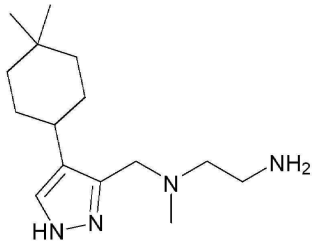

,

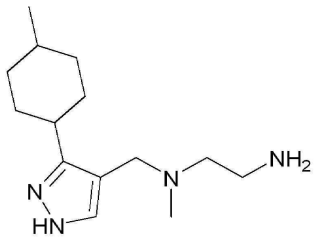

,

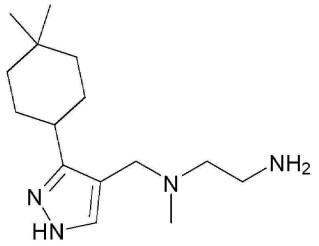

,

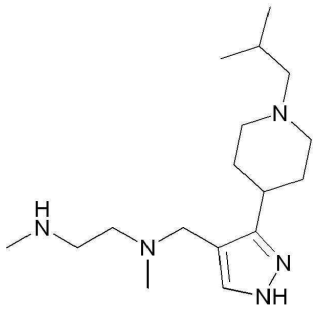

,

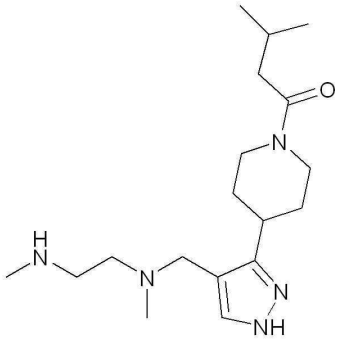

,

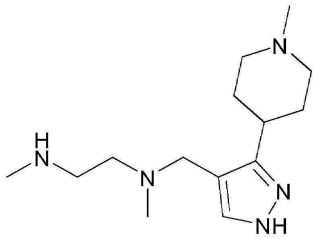

,

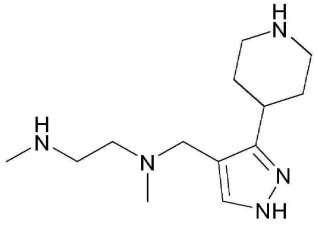

,

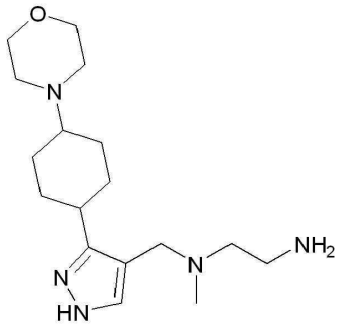

,


,

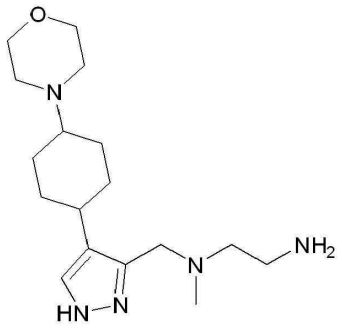

,


,


,



, 및



.

청구항 24

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, RMT(arginine methyl tranferase, 아르기닌 메틸기 전이효소) 매개 질환을 치료하기 위한 약학 조성물로서, RMT 매개 질환은 증식성 질환, 신경 질환, 근이영양증, 자가면역성 질환, 혈관 질환, 또는 대사 질환인, 약학 조성물.

청구항 25

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 사용 지침을 포함하는, RMT 매개 질환을 치료하기 위한 키트 또는 포장된 약제로서, RMT 매개 질환은 증식성 질환, 신경 질환, 근이영양증, 자가면역성 질환, 혈관 질환, 또는 대사 질환인, 키트 또는 포장된 약제.

청구항 26

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과, 세포를 접촉시키는 단계를 포함하며, 세포는 시험관 내인 것인, 아르기닌 메틸기 전이효소(RMT, arginine methyl tranferase)를 억제하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 아르기닌 메틸기 전이효소는 PRMT1(protein arginine methyl tranferase 1), PRMT3(protein arginine methyl tranferase 3), PRMT6(protein arginine methyl tranferase 6), PRMT8(protein arginine methyl tranferase 8), 또는 CARM1(coactivator-associated arginine methyl transferase 1)인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 아르기닌 메틸기 전이효소는 PRMT1인 방법.

청구항 29

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과, 세포를 접촉시키는 단계를 포함하며, 세포는 시험관 내인 것인, PRMT(protein arginine methyl tranferase)를 억제함으로써 유전자 발현을 조절하는 방법.

청구항 30

제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과, 세포를 접촉시키는 단계를 포함하며, 세포는

시험관 내인 것인, PRMT(protein arginine methyl tranferase)를 억제함으로써 전사를 조절하는 방법.

청구항 31

제24항에 있어서, 상기 증식성 질환은 암인 약학 조성물.

청구항 32

제24항에 있어서, 상기 신경 질환은 근위축성 측삭경화증인 약학 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

제25항에 있어서, 상기 증식성 질환은 암인 키트 또는 포장된 약제.

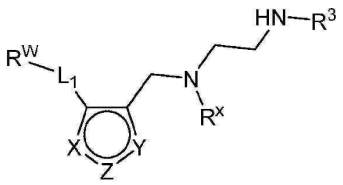
청구항 36

제25항에 있어서, 상기 신경 질환은 근위축성 측삭경화증인 키트 또는 포장된 약제.

청구항 37

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학 조성물:

[화학식 I]



상기 식 중,

X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이고;

R^X는 메틸, 에틸, 이소프로필, 하이드록시에틸 또는 메톡시에틸이고;

L_1은 결합, 또는 비치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

R^W는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, 다만 L_1이 결합일 때 R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니고;

R^3은 수소, 또는 메틸이며;

R^4는 수소, 또는 메틸이며; 그리고

R^5는 수소, 또는 메틸이고;

암은 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 방광암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택됨.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 암은 백혈병인 약학 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 림프구성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 골수성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 43

제37항에 있어서, 상기 화합물은 IC_{50} 10μM 이하에서 PRMT1을 억제하는 약학 조성물.

청구항 44

제37항에 있어서, 상기 화합물은 IC_{50} 1μM 이하에서 PRMT1을 억제하는 약학 조성물.

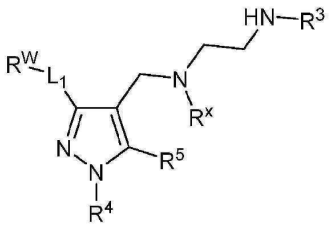
청구항 45

제37항에 있어서, 상기 화합물은 IC_{50} 0.1μM 이하에서 PRMT1을 억제하는 약학 조성물.

청구항 46

제37항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 약학 조성물.

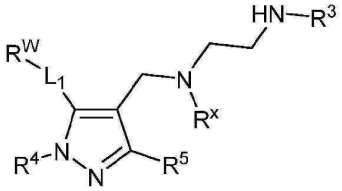
[화학식 II]



청구항 47

제37항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 약학 조성물.

[화학식 III]



청구항 48

제37항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴인 약학 조성물.

청구항 49

제37항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 사이클로헥실인 약학 조성물.

청구항 50

제37항에 있어서, L_1이 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 약학 조성물.

청구항 51

제37항에 있어서, R^3은 수소인 약학 조성물.

청구항 52

제37항에 있어서, R^3은 메틸인 약학 조성물.

청구항 53

제37항에 있어서, R^4 및 R^5 는 수소인 약학 조성물.

청구항 54

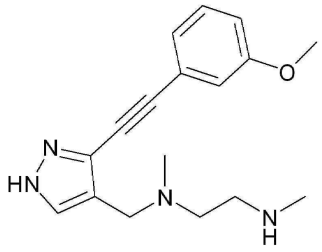
삭제

청구항 55

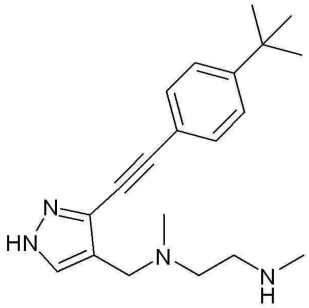
제37항에 있어서, R^X는 메틸인 약학 조성물.

청구항 56

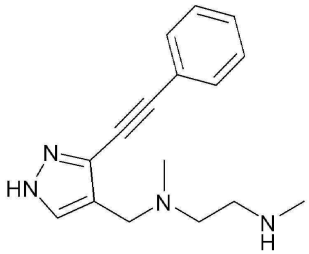
제37항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 조성물:



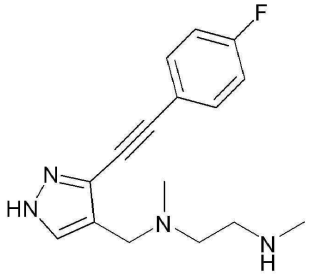
,



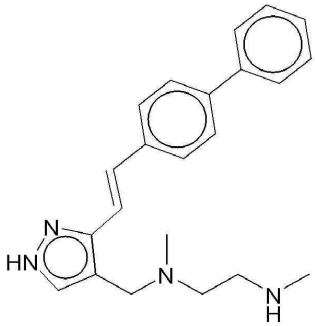
,



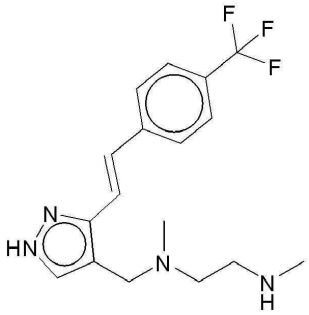
,



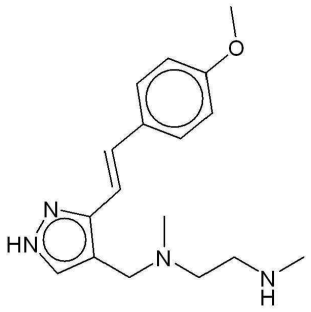
,

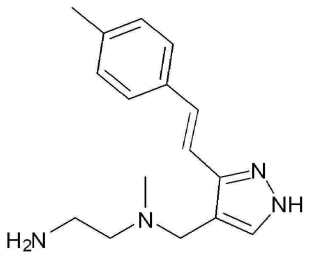


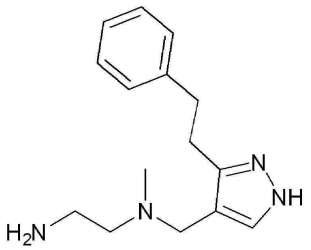
,

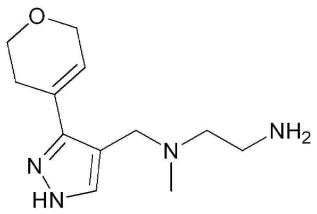


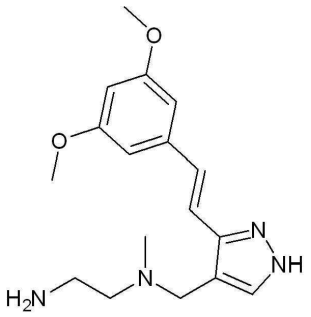
,

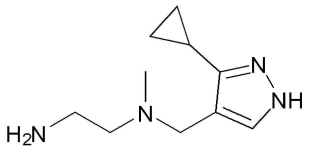

,

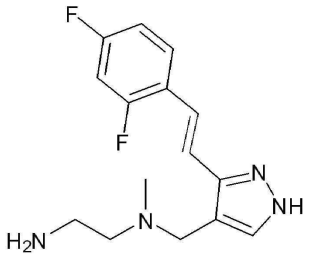

,

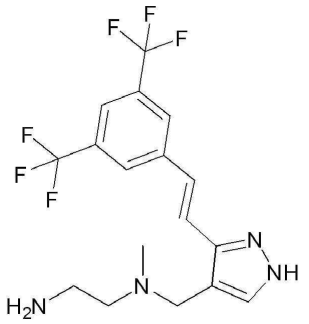

,

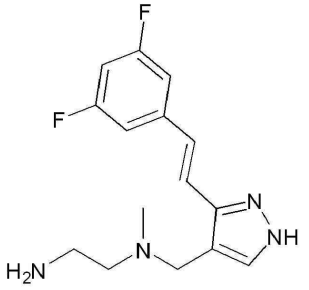

,

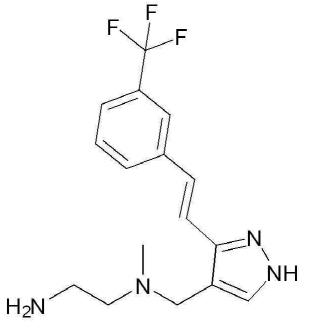

,

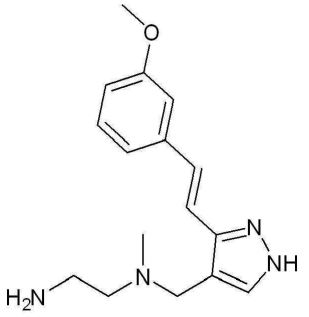

,

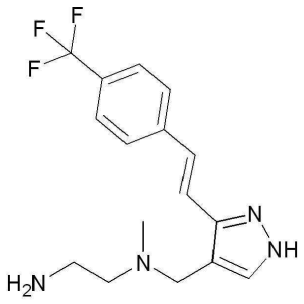

,

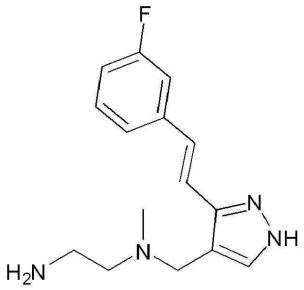

,

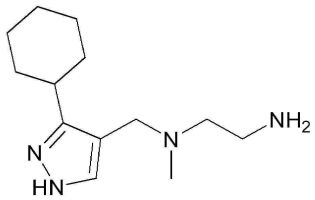

,

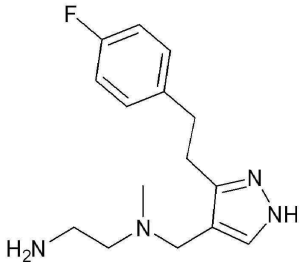

,

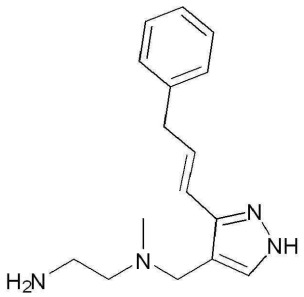

,

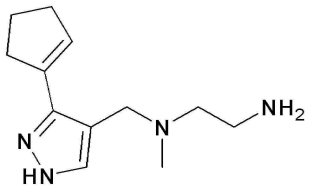

,

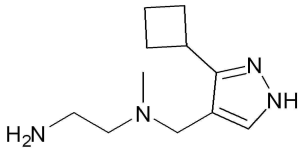

,

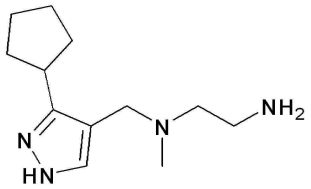

,

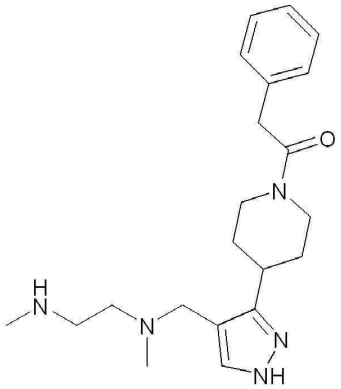

,

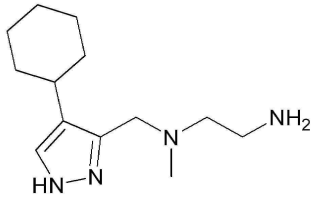

,

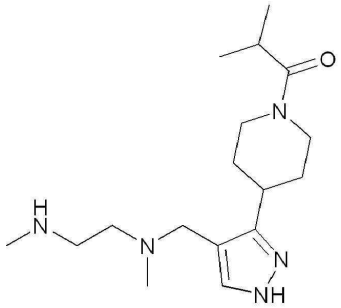

,

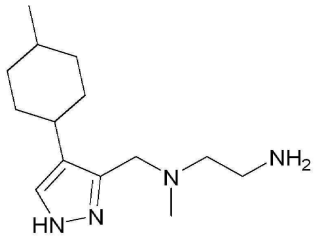

,

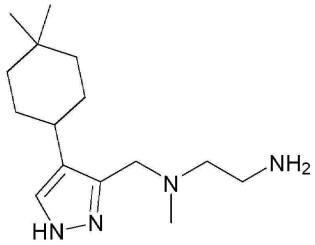

,

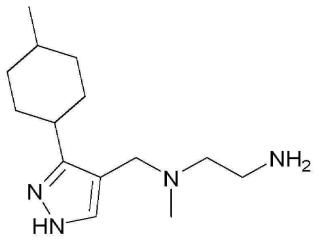

,

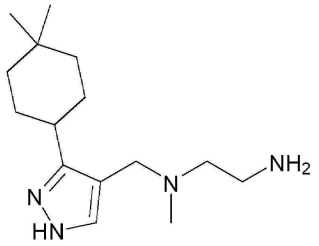

,

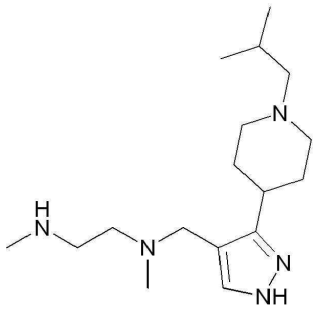

,

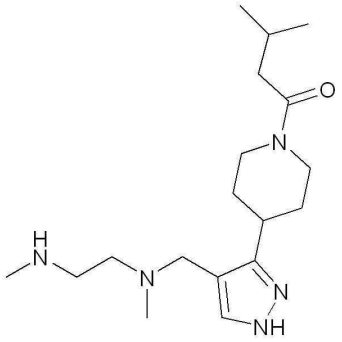

,

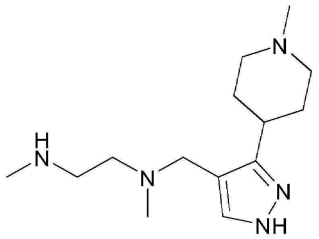

,

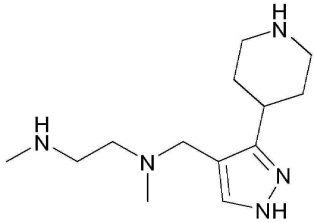

,

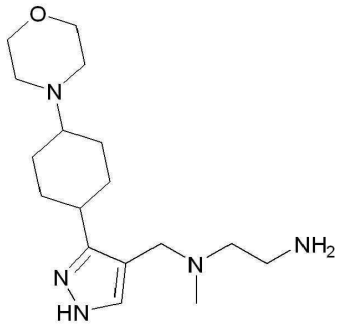

,


,

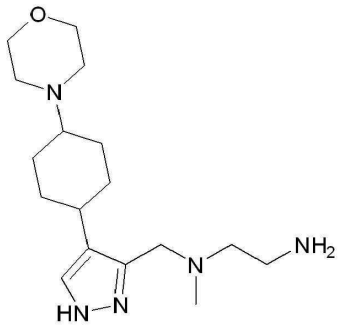

,


,


,



, 및

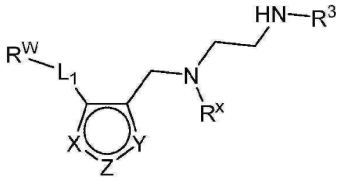


.

청구항 57

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학 조성물:

[화학식 I]



상기 식 중,

X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이거나; 또는

X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이고;

R^X는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

L_1은 결합, 또는 비치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

R^W는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 알키닐이되, 다만 L_1이 결합일 때 R^W는 수소가 아니고;

R^3은 수소, 또는 메틸이며;

R^4는 수소, 또는 메틸이며; 그리고

R^5는 수소, 또는 메틸임.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 암이 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 방광암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 암이 백혈병인 약학 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 골수성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 62

제59항에 있어서, 상기 백혈병이 만성 골수성 백혈병인 약학 조성물.

청구항 63

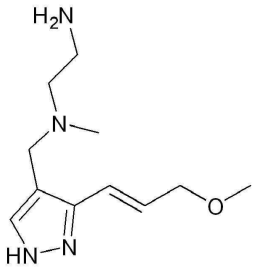
제59항에 있어서, 상기 백혈병이 만성 림프구성 백혈병인 약학 조성물.

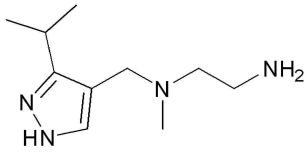
청구항 64

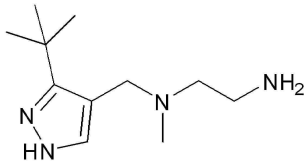
제57항에 있어서, 상기 화합물이 IC_{50} 10μM 이하에서 PRMT1을 억제하는 약학 조성물.

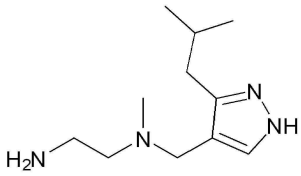
청구항 65

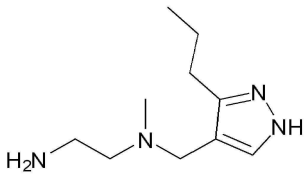
제57항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 조성물:


,

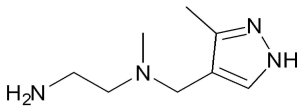

,


,


,



, 및



.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **관련 출원들**

[0002] 본 출원은, 각각의 전체 내용이 본원에 참고 문헌으로서 포함되어 있는, 35 U.S.C?119(e) 하의 미국 가출원 제 U.S.S.N. 61/781,051(2013년 3월 14일 출원) 및 미국 가출원 U.S.S.N. 61/876,034호(2013년 9월 10일 출원)의 우선권을 주장한다.

[0003] **본 발명의 배경**

[0004] 유전자 발현의 후성적 조절은 단백질 생산과 세포 분화의 중요한 생물학적 결정 요인으로서, 다수의 인간 질병에 있어서 유의적인 발병 원인이 되고 있다.

[0005] 후성적 조절은 유전 물질의 뉴클레오티드 서열에 변이가 일어나지 않는 유전 물질의 선천적 변형을 포함한다. 통상적으로 후성적 조절은, 크로마틴의 전사 활성 상태들과 전사 비활성 상태들 간 입체 구조 전이를 제어하는 DNA 및 단백질(예를 들어, 히스톤)의 선택적이고 가역적인 변형(예를 들어, 메틸화)에 의해 매개된다. 이와 같은 공유 변형(covalent modification)은 효소, 예를 들어 메틸기 전이 효소(예를 들어, 아르기닌 메틸기 전이 효소)에 의해 제어될 수 있는데, 이 효소들 다수는 인간의 질병을 유발할 수 있는 특이적 유전자 조절들과 연관되어 있다.

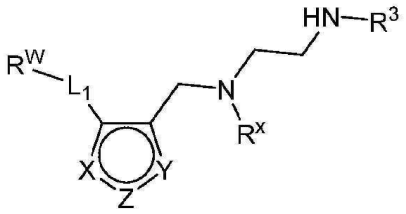
[0006] 질병 연관 크로마틴 변형 효소들(예를 들어, 아르기닌 메틸기 전이 효소)은 질병, 예를 들어 증식성 질환, 자가면역 질환, 근육 질환, 혈관 질환, 대사성 질환, 및 신경 질환에 관여한다. 그러므로, 아르기닌 메틸기 전이 효소의 활성을 억제할 수 있는 소분자들을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 아르기닌 메틸기 전이 효소는 다양한 생물학적 과정들의 조절에 있어서 자체의 역할을 담당하고 있는, 조정 과정의 매력적인 표적이다. 본원에 기술된 화합물들과 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그리고 이를 포함하는 조성물은 아르기닌 메틸기 전이 효소의 억제제로서 유효하다는 사실이 파악되었다. 이와 같은 화합물들, 이의 약학적으로 허용 가능한 염들 및 약학 조성물은 하기 화학식 I을 가지고, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며,

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 식 중, X, Y, Z, L_1, R^W, R^3 및 R^x 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0011] 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 선택적으로는 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0012] 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물들은 아르기닌 메틸기 전이효소(RMT)(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)의 활성을 억제한다. 특정 구현예들에서, 아르기닌 메틸기 전이효소와, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 유효량을 접촉하는 단계를 포함하는, 아르기닌 메틸기 전이효소를 억제하는 방법이 제공되어 있다. RMT는 정제된 것일 수 있거나 또는 미정제된 것일 수 있으며, 세포, 조직 또는 피험체 내에 존재할 수 있다. 그러므로 이와 같은 방법들은 RMT 활성을 시험관 내 및 생체 내 둘 다에서 억제하는 것을 포함한다. 특정 구현예들에서, RMT는 야생형이다. 특정 구현예들에서, RMT는 과발현된다. 특정 구현예들에서, RMT는 돌연변이체이다. 특정 구현예들에서, RMT는 세포 내에 존재한다. 몇몇 구현예들에서, RMT는 피험체 내에서 정상 수준으로 발현되지만, (예를 들어, 피험체에는, RMT의 수준이 정상인 경우에도 기질의 메틸화 증가를 유발하는 돌연변이가 RMT 기질에 1 개 이상 발생하므로) 피험체는 RMT 억제를 통하여 이익을 얻게 될 것이다. 몇몇 구현예들에서, RMT는 비정상 RMT 활성을 가지는 것으로 알려져 있거나 확인된(예를 들어, RMT가 과발현되는 것으로 알려져 있거나 확인된) 피험체 내에 존재한다.

[0013] 특정 구현예에는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학 조성물 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 내에서의 유전자 발현을 조절하는 방법들이 제공된다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내에서 배양된다. 특정 구현예에서, 세포는 동물, 예를 들어 인간의 체내에 존재하는 것이다.

[0014] 특정 구현예에는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학 조성물 유효량과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 내에서의 전사를 조절하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내에서 배양된다. 특정 구현예에서, 세포는 동물, 예를 들어 인간의 체내에 존재하는 것이다.

[0015] 몇몇 구현예들에서, RMT 매개 질환(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6, 또는 PRMT8 매개 질환)을 앓고 있는 피험체에 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학 조성물 유효량을 투여하는 것을 포함하는, RMT 매개 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 구현예들에서, CARM1 매개 질환은 증식성 질환이다. 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물들은 암 치료에 유용하다. 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물들은 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 방광암 또는 백혈병을 치료하는데 유용하다. 특정 구현예들에서, RMT 매개 질환은 근육 질환이다. 특정 구현예들에서, RMT 매개 질환은 자가 면역성 질병이다. 특정 구현예들에서, RMT 매개 질환은 신경 질환이다. 특정 구현예들에서, RMT 매개 질환은 혈관 질환이다. 특정 구현예들에서, RMT 매개 질환은 대사 질환이다.

[0016] 본원에 기술된 화합물들은 또한 생물학적 현상 및 병리학적 현상에 있어서의 아르기닌 메틸기 전이효소 연구, 아르기닌 메틸기 전이효소에 의해 매개되는 세포내 신호 전달 경로 연구, 그리고 신규 RMT 억제제들의 비교 평가에도 유용하다.

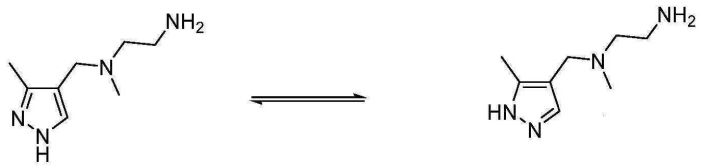
[0017] 본 출원은, 다양한 등록된 특허, 공개된 특허 출원, 학술지 논문 및 기타 다른 공보들을 인용하고 있으며, 이들 모두가 본원에 참고 문헌으로서 포함되어 있다.

[0018] 구체적인 작용기들과 화학적 용어에 관한 정의들은 이하에 더 상세히 기술되어 있다. 화학 원소들은 원소 주기율표(CAS 버전, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed, 표지 뒷면)에 따라서 정의되고, 또한 구체적인

작용기들은 일반적으로 상기 문헌에 기술되어 있는 바와 같이 정의된다. 뿐만 아니라, 유기 화학에 관한 일반 원리들, 구체적 작용부들, 그리고 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, 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 기술되어 있다.

[0019] 본원에 기술된 화합물은 비대칭 중심을 1 개 이상 포함할 수 있으므로, 다양한 이성체 형태들, 예를 들어 거울상 이성체 및/또는 부분 입체 이성체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물들은 개별 거울상 이성체, 부분 입체 이성체 또는 기하학적 이성체의 형태로 존재할 수 있거나, 아니면 입체 이성체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 혼합물 및 입체 이성체 1 개 이상이 증량된 혼합물의 형태로서 존재할 수 있다. 이성체는 당업자들에게 공지된 방법들, 예를 들어 키랄 염들의 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 그리고 키랄 염들의 생성 및 결정화를 통하여 혼합물들로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성체들은 비대칭 합성을 통해 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, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 [Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 개시 내용은 추가로 본원에 개별 이성체들(실질적으로 기타 다른 이성체들로서는 존재하지 않는 이성체들)로서 기술되어 있거나, 대안적으로 다양한 이성체들의 혼합물로서 기술되어 있는 화합물들을 포함한다.

[0020] 본 발명의 화합물들은 상이한 호변이성체들로서 표시될 수 있음이 이해될 것이다. 또한 화합물들이 호변이성체 형태를 가질 때, 모든 호변이성체 형태들은 본 발명의 범주에 포함될 것이고, 본원에 개시된 임의의 화합물의 명명에는 임의의 호변이성체 형태의 경우를 배제하지 않음도 이해되어야 한다.



N^1-메틸-N^1-((3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민 N^1-메틸-N^1-((5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민

[0021]

[0022] 달리 진술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조들은 동위 원소 증량된 원자들 1 개 이상이 존재할 때에만 상이한 화합물들을 포함함을 의미하기도 한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 수소의 치환, ^{19}F의 ^{18}F로의 치환, 또는 ^{13}C-증량 탄소 또는 ^{14}C-증량 탄소에 의한 탄소의 치환이 제외된, 본 발명의 구조들을 가지는 화합물들은 본 개시 내용의 범주 내에 포함된다. 이와 같은 화합물들은, 예를 들어 생물학적 분석법의 분석용 도구 또는 프로브로서 유용하다.

[0023] 수치의 범위가 나열되어 있을 때, 각각의 수치와 이 수치의 범위에 속하는 종속 범위까지 포함되는 것이 의도된다. 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 포함하는 것이 의도된다.

[0024] "라디칼"이란, 특정 기의 결합점을 말한다. 라디칼은 특정 기의 2가 라디칼들을 포함한다.

[0025] "알킬"이란, 탄소 원자 1 개 내지 20 개를 가지는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C_{1-20} 알킬")을 말한다. 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 10 개를 가진다("C_{1-10} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 9 개를 가진다("C_{1-9} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 8 개를 가진다("C_{1-8} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 7 개를 가진다("C_{1-7} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 6 개를 가진다("C_{1-6} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 5 개를 가진다("C_{1-5} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 4 개를 가진다("C_{1-4} 알킬").

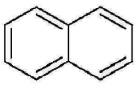
몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 3 개를 가진다("C_{1-3} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개 내지 2 개를 가진다("C_{1-2} 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 1 개를 가진다("C_1 알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬기는 탄소 원자 2 개 내지 6 개를 가진다("C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예들로서는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 이소-부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜타닐(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부타닐(C_5), 3 차 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가의 예들로서는 n-헵틸(C_7) 및 n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 알킬기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있는데, 예를 들어 알킬기의 각각의 예는 치환되지 않거나("비치환 알킬") 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 알킬"). 특정 구현예에서, 알킬기는 비치환 C_{1-10} 알킬(예를 들어, $-CH_3$)이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 치환 C_{1-10} 알킬이다.

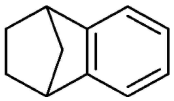
[0026] 몇몇 구현예에서, 알킬기는 할로겐 1 개 이상으로 치환된다. "퍼할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 수소 원자 모두가 독립적으로 할로겐, 예를 들어 플루오로, 브로모, 클로로 또는 요오도로 치환된 치환 알킬기이다. 몇몇 구현예에서, 알킬부는 탄소 원자 1 개 내지 8 개를 가진다("C_{1-8} 퍼할로알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬부는 탄소 원자 1 개 내지 6 개를 가진다("C_{1-6} 퍼할로알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬부는 탄소 원자 1 개 내지 4 개를 가진다("C_{1-4} 퍼할로알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬부는 탄소 원자 1 개 내지 3 개를 가진다("C_{1-3} 퍼할로알킬"). 몇몇 구현예에서, 알킬부는 탄소 원자 1 개 내지 2 개를 가진다("C_{1-2} 퍼할로알킬"). 몇몇 구현예에서, 수소 원자 모두는 플루오르로 치환된다. 몇몇 구현예에서, 수소 원자 모두는 염소로 치환된다. 퍼할로알킬의 예들로서는 $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$ 및 $-CF_2Cl$ 등을 포함한다.

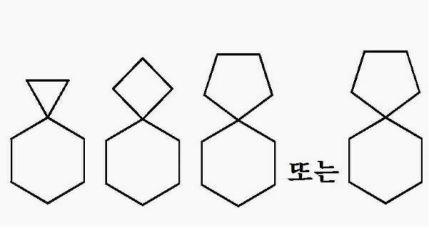
[0027] "알케닐"이란, 탄소 원자 2 개 내지 20 개, 그리고 탄소-탄소 이중 결합 1 개 이상(예를 들어, 이중 결합 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개), 그리고 선택적으로는 삼중 결합 1 개 이상(예를 들어, 삼중 결합 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개)를 가지는 작쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C_{2-20} 알케닐")을 말한다. 특정 구현예들에서, 알케닐은 삼중 결합을 포함하지 않는다. 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 10 개를 가진다("C_{2-10} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 9 개를 가진다("C_{2-9} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 8 개를 가진다("C_{2-8} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 7 개를 가진다("C_{2-7} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 6 개를 가진다("C_{2-6} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 5 개를 가진다("C_{2-5} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 4 개를 가진다("C_{2-4} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개 내지 3 개를 가진다("C_{2-3} 알케닐"). 몇몇 구현예에서, 알케닐기는 탄소 원자 2 개를 가진다("C_2 알케닐"). 1 개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 결합(예를 들어, 2-부테닐의 경우)이거나, 또는 말단 결합(예를 들어, 1-부테닐의 경우)일 수 있다. C_{2-4} 알케닐기의 예들로서는 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4) 및 부타디에닐(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐기의 예들로서는, 전술된 C_{2-4} 알케닐기들 뿐만 아니라, 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5) 및 헥세닐(C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예들로서는 헵테닐(C_7), 옥테닐(C_8) 및 옥타트리에닐(C_8) 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 알케닐기의 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 알케닐") 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 알케닐"). 특정 구현예에서, 알케닐기는 비치환 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 구현예에서, 알케닐기는 치환 C_{2-10} 알케닐이다.

[0028] "알키닐"이란, 탄소 원자 2 개 내지 20 개, 탄소-탄소 삼중 결합 1 개 이상(예를 들어, 탄소-탄소 삼중 결합 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개), 그리고 선택적으로는 이중 결합 1 개 이상(예를 들어, 이중 결합 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개)를 가지는 작쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C_{2-20} 알키닐")을 말한다. 특정 구현예들에서, 알키닐은 이중 결합을 포함하지 않는다. 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 10 개를 가진다("C_{2-10} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 9 개를 가진다("C_{2-9} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 8 개를 가진다("C_{2-8} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 7 개를 가진다("C_{2-7} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 6 개를 가진다("C_{2-6} 알

키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 5 개를 가진다("C_{2-5} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 4 개를 가진다("C_{2-4} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개 내지 3 개를 가진다("C_{2-3} 알키닐"). 몇몇 구현예에서, 알키닐기는 탄소 원자 2 개를 가진다("C_2 알키닐"). 탄소-탄소 삼중 결합 1 개 이상은 내부 결합일 수 있거나(예를 들어, 2-부티닐의 경우), 또는 말단 결합일 수 있다(예를 들어, 1-부티닐의 경우). C_{2-4} 알키닐기의 예들로서는, 제한 없이, 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4) 및 2-부티닐(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐기의 예들로서는, 상기 언급된 C_{2-4} 알키닐기들 뿐만 아니라, 펜티닐(C_5) 및 헥시닐(C_6) 등을 포함한다. 알키닐의 추가 예들로서는 헵티닐(C_7) 및 옥티닐(C_8) 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 알키닐기의 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 알키닐") 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 알키닐"). 특정 구현예에서, 알키닐기는 비치환 C_{2-10} 알키닐이다. 특정 구현예에서, 알키닐기는 치환 C_{2-10} 알키닐이다.

[0029] "융합된" 또는 "오르토-융합된"은 본원에서 호환되어 사용되는 용어들로서, 고리 2 개가 2 개의 원자들 및 1 개의 결합을 공유하고 있는 경우를 말하며, 예를 들어  나프탈렌 이 있다.

[0030] "가교된"이란, 고리계가 (1) 동일한 고리내 인접하지 않는 위치들 2 개 이상을 연결해주는 다리목 원자(bridgehead atom) 또는 원자 군; 또는 (2) 고리계내 상이한 고리들의 위치들 2 개 이상을 연결해주되, 이로 말미암아 오르토 융합된 고리, 예를 들어  또는  는 형성하지 않는 다리목 원자 또는 원자 군을 포함하는 경우를 말한다.

[0031] "스피로" 또는 "스피로 융합된"이란, 탄소환 또는 복소환 고리계의 동일한 원자를 연결하여(같은자리 결합), 고리, 예를 들어 

를 형성하는 원자 군을 말한다.

[0032] 다리목 원자에서의 스피로 융합 또한 고려된다.

[0033] "카르보사이클릴" 또는 "탄소환"이란, 비방향족 고리계 내에 고리 탄소 원자 3 개 내지 14 개를 가지고("C_{3-14} 카르보사이클릴") 이종 원자를 가지지 않는, 비방향족 환형 탄화수소기의 라디칼을 말한다. 특정 구현예에서, 카르보사이클릴기는 비방향족 고리계 내에 고리 탄소 원자 3 개 내지 10 개를 가지고("C_{3-10} 카르보사이클릴") 이종 원자를 가지지 않는, 비방향족 환형 탄화수소기의 라디칼을 말한다. 몇몇 구현예에서, 카르보사이클릴기는 고리 탄소 원자 3 개 내지 8 개를 가진다("C_{3-8} 카르보사이클릴"). 몇몇 구현예에서, 카르보사이클릴기는 고리 탄소 원자 3 개 내지 6 개를 가진다("C_{3-6} 카르보사이클릴"). 몇몇 구현예에서, 카르보사이클릴기는 고리 탄소 원자 3 개 내지 6 개를 가진다("C_{3-6} 카르보사이클릴"). 몇몇 구현예에서, 카르보사리클릴기는 고리 탄소 원자를 5 개 내지 10 개 가진다("C_{5-10} 카르보사이클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카르보사이클릴기로서는, 제한 없이, 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로페닐(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로부테닐(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜테닐(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥세닐(C_6) 및 사이클로헥사디에닐(C_6) 등을 포함한다. 예시적 C_{3-8} 카르보사이클릴기들로서는, 제한 없이, 전술된 C_{3-6} 카르보사이클릴기와 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵테닐(C_7), 사이클로헵타디에닐(C_7), 사이클로헵타트리에닐(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥테닐(C_8), 비사이클로[2.2.1]헵타닐(C_7) 및 비사

이클로[2.2.2]옥타닐(C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카르보사이클릴기들로서는, 제한 없이, 상기 언급된 C_{3-8} 카르보사이클릴기와 사이클로노닐(C_9), 사이클로노네닐(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인데닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}) 및 스피로[4.5]데카닐(C_{10}) 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 전술된 예들이 예시하는 바와 같이, 카르보사이클릴기는 단일 환이거나("단일 환 카르보사이클릴"), 또는 융합, 가교 또는 스피로-융합 고리계, 예를 들어 이중 환계("이중 환 카르보사이클릴")이며, 포화될 수 있거나 부분 불포화될 수 있다. "카르보사이클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 카르보사이클릴 고리가 아릴 또는 헤테로아릴 기 1 개 이상과 융합된 고리계들(여기서, 결합점은 카르보사이클릴 고리 상에 존재하고, 이와 같은 경우, 탄소 수는 계속해서 탄소환 고리계 내 탄소의 수를 나타냄)도 포함한다. 특정 구현예에서, 카르보사이클릴기의 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 카르보사이클릴"), 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 카르보사이클릴"). 특정 구현예에서, 카르보사이클릴기는 비치환 C_{3-10} 카르보사이클릴이다. 특정 구현예에서, 카르보사이클릴기는 치환 C_{3-10} 카르보사이클릴이다.

[0034] 몇몇 구현예에서, "카르보사이클릴"은 고리 탄소 원자 3 개 내지 14 개를 가지는 단일 환 포화 카르보사이클릴기이다("C_{3-14} 사이클로알킬"). 몇몇 구현예에서, "카르보사이클릴"은 고리 탄소 원자 3 개 내지 10 개를 가지는 단일 환 포화 카르보사이클릴기이다("C_{3-10} 사이클로알킬"). 몇몇 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소 원자 3 개 내지 8 개를 가진다("C_{3-8} 사이클로알킬"). 몇몇 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소 원자 3 개 내지 6 개를 가진다("C_{3-6} 사이클로알킬"). 몇몇 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소 원자 5 개 내지 6 개를 가진다("C_{5-6} 사이클로알킬"). 몇몇 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소 원자 5 개 내지 10 개를 가진다("C_{5-10} 사이클로알킬"). C_{5-6} 사이클로알킬기의 예들로서는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_6)을 포함한다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예들로서는, 전술된 C_{5-6} 사이클로알킬기 뿐만 아니라, 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로부틸(C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예들로서는 전술된 C_{3-6} 사이클로알킬기 뿐만 아니라, 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 특정 구현예에서, 사이클로알킬기의 각각의 경우는 독립적으로 치환되지 않거나("비치환 사이클로알킬"), 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 사이클로알킬"). 특정 구현예에서, 사이클로알킬기는 비치환 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 특정 구현예에서, 사이클로알킬기는 치환 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0035] "헤테로사이클릴" 또는 "복소환"이란, 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 3 원 내지 14 원 비방향족 고리계의 라디칼("3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴")을 말한다. 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴 또는 복소환은, 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 3 원 내지 10 원 비방향족 고리계의 라디칼("3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴")을 말한다. 질소 원자 1 개 이상을 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 결합점은, 원자가가 허용되는대로, 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단일 환일 수 있거나("단일 환 헤테로사이클릴"), 또는 융합, 가교 또는 스피로-융합 고리계, 예를 들어 이중 환계("이중 환 헤테로사이클릴") 중 어느 하나일 수 있으며, 또한 포화될 수 있거나, 아니면 부분 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이중 환 고리계들은 1 개의 고리 또는 2 개의 고리 모두에 이종 원자 1 개 이상을 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 카르보사이클릴기 1 개 이상과 융합된(이때, 결합점은 카르보사이클릴 고리 또는 헤테로사이클릴 고리 중 어느 하나에 존재함) 고리계들, 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 아릴기 또는 헤테로아릴기 1 개 이상과 융합된(이때, 결합점은 헤테로사이클릴 고리에 존재하고, 이와 같은 경우, 고리 구성원의 수는 계속해서 헤테로사이클릴 고리계 내 고리 구성원의 수를 나타냄) 고리계들을 포함하기도 한다. 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴의 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 헤테로사이클릴"), 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 헤테로사이클릴"). 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 비치환 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 치환 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴이다.

[0036] 몇몇 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자와, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 5 원 내지 10 원 비방향족 고리계("5 원 내지 10 원 헤테로사이클릴")이다. 몇몇 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자와, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 5 원 내지 8 원 비방향족 고리계("5 원 내지 8 원 헤테로사이클릴")이다. 몇몇 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자와, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독

립적으로 선택되는 1 개 내지 4 개의 이종 원자를 가지는 5 원 내지 6 원 비방향족 고리계("5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴")이다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴은, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 이종 원자를 1 개 내지 3 개 가진다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴은, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 이종 원자를 1 개 내지 2 개 가진다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴은, 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 이종 원자를 1 개 가진다.

[0037] 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 3 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 아지르디닐, 옥시라닐 및 티이라닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 4 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 이종 원자 2 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 디옥솔라닐, 옥사설푸라닐, 디설푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 이종 원자 3 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 이종 원자 2 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 이종 원자 3 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 트리아지나닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 7 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 8 원 헤테로사이클릴기로서는, 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된, 예시적 5 원 헤테로사이클릴기(본원에서는 5,6-이중 환 복소환 고리라고도 칭하여짐)로서는, 제한 없이, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐 및 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된, 예시적 6 원 헤테로사이클릴기(본원에서는 6,6-이중 환 복소환 고리라고도 칭하여짐)로서는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0038] "아릴"이란, 단일 환 또는 다중 환(예를 들어, 이중 환 또는 삼중 환)인 4n+2 방향족 고리계의 라디칼(예를 들어, 환형 배열에 공유된 6 개, 10 개 또는 14 개의 π전자를 가지는 고리계)로서, 이 방향족 고리계에 고리 탄소 원자 6 개 내지 14 개와 이종 원자 0 개가 제공된 단일 환 또는 다중 환 4n+2 방향족 고리계 라디칼("C_{6-14} 아릴")을 말한다. 몇몇 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소 원자를 6 개 가진다("C_6 아릴"; 예를 들어 페닐). 몇몇 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소 원자를 10 개 가진다("C_{10} 아릴"; 예를 들어 나프틸, 예를 들어 1-나프틸 및 2-나프틸). 몇몇 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소 원자를 14 개 가진다("C_{14} 아릴"; 예를 들어 안트라실). "아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 카르보사이클릴기 또는 헤테로사이클릴기 1 개 이상과 융합되어 있는(이때, 결합점 또는 라디칼은 아릴 고리 상에 있으며, 이와 같은 경우, 탄소 수는 계속해서 아릴 고리계 내 탄소의 수를 나타냄) 고리계들을 포함하기도 한다. 특정 구현예에서, 아릴기 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 아릴"), 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 아릴"). 특정 구현예에서, 아릴기는 비치환 C_{6-14} 아릴이다. 특정 구현예에서, 아릴기는 치환 C_{6-14} 아릴이다.

[0039] "헤테로아릴"이란, 5 원 내지 14 원 단일 환 또는 다중 환(예를 들어, 이중 환 또는 삼중 환)인 4n+2 방향족 고리계(예를 들어, 환형 배열에 공유된 6 개 또는 10 개의 π전자를 가지는 고리계)의 라디칼로서, 이 방향족 고리계에 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개가 제공된 5 원 내지 14 원 단일 환 또는 다중 환 4n+2 방향족 고리계 라디칼("5 원 내지 14 원 헤테로아릴")을 말한다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴이란, 5 원 내지 10 원 단일 환 또는 이중 환인 4n+2 방향족 고리계의 라디칼로서, 이 방향족 고리계에 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자 1 개 내지 4 개가 제공된 4n+2 방향족 고리계 라디칼("5 원 내지 10 원 헤테로아릴")을 말한다. 질소 원자를 1 개 이상 함유하는 헤테로아릴기에서, 결합점은, 원자가가 허용되는대로, 탄소 원자 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이중 환 고리계는 1 개의 고리 또는 2 개의 고리 내에 이종 원자를 1 개 이상 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은, 이 헤테로아릴 고리가 상기에서 정의된 바와 같이 카르보사이클릴기 또는 헤테로사이클릴기 1 개 이상과 융합되어 있는(이때, 결합점은 헤테로아릴 고리상에 있으며, 이와 같은 경우, 고리 원의 수는 계속해서 헤테로아릴 고리계 내 고리 원의 수를 나타냄) 고리계들을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한, 이 헤테로아릴 고리가 상기에서 정의된 바와 같이 아릴기 1 개 이상과 융합되어 있는(이때, 결합점은 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리 상에 있으며, 이와 같은 경우, 고리 원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내 고리 원의 수를 나타냄) 고리계들을 포함하기도 한다. 하나의 고리가 이종 원자를 함유하지 않

는 이중 환 헤테로아릴기들(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐 및 카르바졸릴 등)에서, 결합점은 고리, 예를 들어 이종 원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 이종 원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 중 어느 하나 상에 있을 수 있다.

[0040] 몇몇 구현예들에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계내에 고리 이종 원자들 1 개 내지 4 개와 고리 탄소 원자들이 제공되어 있는 5 원 내지 14 원 방향족 고리계로서, 각각의 이종 원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5 원 내지 14 원 헤테로아릴"). 몇몇 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계내에 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자들 1 개 내지 4 개가 제공되어 있는 5 원 내지 10 원 방향족 고리계("5 원 내지 10 원 헤테로아릴")이다. 몇몇 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계내에 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자들 1 개 내지 4 개가 제공되어 있는 5 원 내지 8 원 방향족 고리계("5 원 내지 8 원 헤테로아릴")이다. 몇몇 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계내에 고리 탄소 원자들과, 각각이 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자들 1 개 내지 4 개가 제공되어 있는 5 원 내지 6 원 방향족 고리계("5 원 내지 6 원 헤테로아릴")이다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 고리 이종 원자를 1 개 내지 3 개 가진다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 이종 원자를 1 개 내지 2 개 가진다. 몇몇 구현예에서, 5 원 내지 6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 고리 이종 원자를 1 개 가진다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴기의 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 예를 들어 치환되지 않거나("비치환 헤테로아릴"), 또는 치환기 1 개 이상으로 치환된다("치환 헤테로아릴"). 특정 구현예에서, 헤테로아릴기는 비치환 5 원 내지 14 원 헤테로아릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴기는 치환 5 원 내지 14 원 헤테로아릴이다.

[0041] 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 피롤릴, 푸라닐 및 티오페닐을 포함한다. 이종 원자 2 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 이종 원자 3 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 이종 원자 4 개를 함유하는 예시적 5 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 피리디닐을 포함한다. 이종 원자 2 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 이종 원자 3 개 또는 4 개를 함유하는 예시적 6 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 이종 원자 1 개를 함유하는 예시적 7 원 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적 6,6-이중 환 헤테로아릴기로서는, 제한 없이, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 예시적 5,6-이중 환 헤테로아릴기들로서는 다음과 같은 것들 중 임의의 하나를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0043] 단일 환 또는 이중 환 헤테로아릴기들 중 임의의 것에 있어서, 결합점은 원자가가 허용되는대로 임의의 탄소 또는 질소 원자일 수 있다.

[0044] "부분적으로 불포화된"이란, 어떤 기가 이중 결합 또는 삼중 결합을 1 개 이상 포함하는 경우를 말한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은, 고리가 불포화 위치를 다수 가지는 경우를 포함하는 것으로 의도되되, 다만 본원에 정의된 바와 같은 방향족 기(예를 들어, 아릴기 또는 헤테로아릴기)들을 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 이와 유사하게, "포화된"이란, 어떤 기가 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하지 않는 경우, 즉 어떤 기가 단일 결합만을 포함하는 경우를 말한다.

[0045] 몇몇 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기들은 선택적으로 치환된다(예를 들어, "치환" 또는 "비치환" 알킬, "치환" 또는 "비치환" 알케닐, "치환" 또는 "비치환" 알키닐, "치환" 또는 "비치환" 카르보사이클릴, "치환" 또는 "비치환" 헤테로사이클릴, "치환" 또는 "비치환" 아릴, 또는 "치환" 또는 "비치환"헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 그 앞에 용어 "선택적으로"가 있는지 아니면 없는지에 따라서, 해당 기(예를 들어, 탄소 원자 또는 질소 원자) 상에 존재하는 수소 1 개 이상이, 허용 가능한 치환기, 예를 들어 치환되었을 때 안정적인 화합물을 생성하는 치환기, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 기타 다른 반응에 의한 변형이 동시에 일어나지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 치환된 경우를 의미한다. 달리 지정되지 않는 한, "치환된" 기는 해당 기의 치환 가능한 위치 1 군데 이상에 치환기를 가지고, 임의의 소정 구조 내에 존재하는 위치 1 군데 초과가 치환될 때, 해당 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은, 유기 화합물의 허용 가능한 치환기(예를 들어, 안정적인 화합물을 형성하는 것으로 본원에 기술된 임의의 치환기들) 모두로의 치환을 포함하는 것으로 간주된다. 본 개

시 내용은, 안정적인 화합물에 이르기 위해 임의의 조합 및 모든 조합들을 고려한다. 본 개시 내용의 목적들을 위해서, 이종 원자, 예를 들어 질소는, 이종 원자들의 원자가들을 만족시키고, 안정적인 부를 형성하는, 본원에 기술된 임의의 적당한 치환기들 및/또는 수소 치환기들을 가질 수 있다.

[0046] 예시적 탄소 원자 치환기들로서는 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, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 원 내지 14 원 헤테로아릴을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되거나; 또는

[0047] 탄소 원자 상에 존재하는 2 개의 같은 자리 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 치환되고;

[0048] R^{aa}의 각각의 경우는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 그리고 5 원 내지 14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 R^{aa} 2 개는 서로 결합되어 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴 고리 또는 5 원 내지 14 원 헤테로아릴 고리를 형성하는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0049] R^{bb}의 각각의 경우는 독립적으로 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 원 내지 14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 R^{bb} 기 2 개는 서로 결합되어 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴 고리 또는 5 원 내지 14 원 헤테로아릴 고리를 형성하는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0050] R^{cc}의 각각의 경우는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 원 내지 14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 R^{cc} 기 2 개는 서로 결합하여 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴 고리 또는 5 원 내지 14 원 헤테로아릴 고리를 형성하는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0051] R^{dd}의 각각의 경우는 독립적으로 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, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5 원 내지 10 원 헤테로아릴로부터 선택되는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2 개의 같은 자리 R^{dd} 치환기는 서로 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0052] R^{ee}의 각각의 경우는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{1-6} 아릴, 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 및 3 원 내지 10 원 헤테로아릴로부터 선택되는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{gg} 기로 치환되며;

[0053] R^{ff}의 각각의 경우는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 원 내지 10 원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 R^{ff}기 2 개는 서로 결합하여 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴 고리 또는 5 원 내지 14 원 헤테로아릴 고리를 형성하는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0054] R^{gg}의 각각의 경우는 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, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 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} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴, 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이거나; 또는 같은 자리 R^{gg}기 2 개는 서로 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있는데; 여기서 X^-는 짝이온이다.

[0055] "짝이온" 또는 "음이온성 짝이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양이온성 4 차 아미노기와 결합되어 있는, 음으로 하전된 기이다. 예시적 짝이온들로서는 할로겐화물 이온(예를 들어, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, 설폰산염 이온(예를 들어, 메탄설폰산염, 트리플루오로메탄설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 벤젠설폰산염, 10-캠퍼 설폰산염, 나프탈렌-2-설폰산염, 나프탈렌-1-설폰산-5-설폰산염 및 에탄-1-설폰산-2-설폰산염

등) 및 카복실산염 이온(예를 들어, 아세트산염, 에탄산염, 프로판산염, 벤조산염, 글리세린산염, 젖산염, 주석산염 및 글리콜산염 등)을 포함한다.

[0056] "할로" 또는 "할로겐"이란, 플루오르(플루오로, -F), 염소(클로로, -Cl), 브롬(브로모, -Br) 또는 요오드(요오도, -I)를 말한다.

[0057] 질소 원자는 원자가가 허용되는대로 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있으며, 1 차, 2 차, 3 차 및 4 차 질소 원자들을 포함한다. 예시적 질소 원자 치환기로서는, 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 원 내지 14 원 헤테로아릴을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니며, 또는 질소 원자에 결합되어 있는 R^{cc} 기 2 개는 서로 결합하여 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴 고리 또는 5 원 내지 14 원 헤테로아릴 고리를 형성하는데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되고, 또한 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다.

[0058] 특정 구현예에서, 질소 원자상에 존재하는 치환기는 질소 보호기(아미노 보호기라고도 칭하여짐)이다. 질소 보호기로서는, -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, 아랄킬, 헤테로아릴킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보사이클릴, 3 원 내지 14 원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 원 내지 14 원 헤테로아릴기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌데, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아랄킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 개, 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 R^{dd} 기로 치환되고, 또한 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기 정의된 바와 같다. 질소 보호기들은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 본원에 참고 문헌으로서 포함되어 있는 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기술되어 있는 것들을 포함한다.

[0059] 아미드 질소 보호기(예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세타미드, 클로로아세타미드, 트리클로로아세타미드, 트리플루오로아세타미드, 페닐아세타미드, 3-페닐프로파나미드, 피콜리나미드, 3-피리딜카복사미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세타미드, o-니트로페녹시아세타미드, 아세토아세타미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세타미드, 3-(p-하이드록시페닐)프로파나미드, 3-(o-니트로페닐)프로파나미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로파나미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로파나미드, 4-클로로부타나미드, 3-메틸-3-니트로부타나미드, o-니트로신남아미드, N-아세틸메티온, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0060] 카르밤산염 질소 보호기(예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)로서는 카르밤산메틸, 에틸 카르바만트, 카르밤산 9-플루오레닐메틸(Fmoc), 카르밤산 9-(2-설포)플루오레닐메틸, 카르밤산 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸, 카르밤산 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸(DBD-Tmoc), 카르밤산 4-메톡시페나실(Phenoc), 카르밤산 2,2,2-트리클로로에틸(Troc), 카르밤산 2-트리메틸실릴에틸(Teoc), 카르밤산 2-페닐에틸(hZ), 카르밤산 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸(Adpoc), 카르밤산 1,1-디메틸-2-할로에틸, 카르밤산 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸(DB-t-BOC), 카르밤산 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸(TCBOC), 카르밤산 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸(Bpoc), 카르밤산 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸(t-Bumeoc), 카르밤산 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸(Pyoc), 카르밤산 2-(N,N-디사이클로헥실카복사미도)에틸, 카르밤산 t-부틸(BOC), 카르밤산 1-아다만틸(Adoc), 카르밤산 비닐(Voc), 카르밤산 알릴(Alloc), 카르밤산 1-이소프로필알릴(Ipaoc), 카르밤산 신나밀(Coc), 카르밤산 4-니트로신나밀(Noc), 카르밤산 8-퀴놀릴, 카르밤산 N-하이드록시피페리디닐, 카르밤산 알킬디티오, 카르밤산 벤질(Cbz), 카르밤산 p-메톡시벤질(Moz), 카르밤산 p-니트로벤질, 카르밤산 p-브로모벤질, 카르밤산 p-클로로벤질, 카르밤산 2,4-디클로로벤질, 카르밤산 4-메틸설피닐벤질(Msz), 카르밤산 9-안트릴메틸, 카르밤산 디페

닐메틸, 카르밤산 2-메틸티오에틸, 카르밤산 2-메틸설포닐에틸, 카르밤산 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, 카르밤산 [2-(1,3-디티아닐)]메틸(Dmoc), 카르밤산 4-메틸티오페닐(Mtpc), 카르밤산 2,4-디메틸티오페닐(Bmpc), 카르밤산 2-포스포니오에틸(Peoc), 카르밤산 2-트리페닐포스포니오이소프로필(Ppoc), 카르밤산 1,1-디메틸-2-시아노에틸, 카르밤산 m-클로로-p-아실록시벤질, 카르밤산 p-(디하이드록시보릴)벤질, 카르밤산 5-벤지속사졸릴메틸, 카르밤산 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸(Tcroc), 카르밤산 m-니트로페닐, 카르밤산 3,5-디메톡시벤질, 카르밤산 o-니트로벤질, 카르밤산 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 카르밤산 페닐(o-니트로페닐)메틸, 카르밤산 t-아밀, 티오카르밤산 S-벤질, 카르밤산 p-시아노벤질, 카르밤산 사이클로부틸, 카르밤산 사이클로헥실, 카르밤산 사이클로펜틸, 카르밤산 사이클로프로필메틸, 카르밤산 p-데실록시벤질, 카르밤산 2,2-디메톡시아실비닐, 카르밤산 o-(N,N-디메틸카복사미도)벤질, 카르밤산 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카복사미도)프로필, 카르밤산 1,1-디메틸프로피닐, 카르밤산 디(2-피리딜)메틸, 카르밤산 2-푸라닐메틸, 카르밤산 2-요오도에틸, 카르밤산 이소보리닐, 카르밤산 이소부틸, 카르밤산 이소니코티닐, 카르밤산 p-(p'-메톡시페닐아조)벤질, 카르밤산 1-메틸사이클로부틸, 카르밤산 1-메틸사이클로헥실, 카르밤산 1-메틸-1-사이클로프로필메틸, 카르밤산 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 카르밤산 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸, 카르밤산 1-메틸-1-페닐에틸, 카르밤산 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 카르밤산 페닐, 카르밤산 p-(페닐아조)벤질, 카르밤산 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 카르밤산 4-(트리메틸암모늄)벤질 및 카르밤산 2,4,6-트리메틸벤질을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0061] 설폰아미드 질소 보호기(예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)로서는, p-톨루엔설폰아미드(Ts), 벤젠설폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠설폰아미드(Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Mte), 4-메톡시벤젠설폰아미드(Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠설폰아미드(Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설폰아미드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설폰아미드(Pmc), 메탄설폰아미드(Ms), β-트리메틸실릴에탄설폰아미드(SES), 9-안트라센설폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설폰아미드(DNMBS), 벤질설폰아미드, 트리플루오로메틸설폰아미드 및 페나실설폰아미드를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0062] 기타 다른 질소 보호기로서는, 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈리미드, N-디티아숙신이미드(Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자사이클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민(Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민(MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민(PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노(Fcm), N'-산화 N-2-피콜릴아미노, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-사이클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-사이클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타아실크롬- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, N-산화 아민, 디페닐포스피나미드(Dpp), 디메틸티오포스피나미드(Mpt), 디페닐티오포스피나미드(Ppt), 디알킬 포스포라미데이트, 디벤질 포스포라미데이트, 디페닐 포스포라미데이트, 벤젠설페나미드, o-니트로벤젠설페나미드(Nps), 2,4-디니트로벤젠설페나미드, 펜타클로로벤젠설페나미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠설페나미드, 트리페닐메틸설페나미드 및 3-니트로피리딘설페나미드(Npys)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 특정 구현예에서, 산소 원자상에 존재하는 치환기는 산소 보호기(하이드록실 보호기라고도 칭하여짐)이다. 산소 보호기들로서는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ [여기서, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같음]를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 산소 보호기들은 당업계에 널리 알려져 있으며, 본원에 참고 문헌으로서 포함되어 있는 문헌 [*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley &

Sons, 1999]에 상세히 기술된 것들을 포함한다.

[0064] 예시적 산소 보호기들로서는, 메틸, 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p-AOM), 구아이아콜메틸(GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피라닐(THP), 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, S,S-이산화 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질(Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴-N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤질하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실록시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈리미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디설푸란-2-일, 벤지소티아졸릴 S,S-디옥소, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 디메틸이소프로필실릴(IPDMS), 디에틸이소프로필실릴(DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴(TBDMS), t-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴(DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 포름산염, 벤조일포름산염, 아세트산염, 클로로아세트산염, 디클로로아세트산염, 트리클로로아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메톡시아세트산염, 트리페닐메톡시아세트산염, 페녹시아세트산염, p-클로로페녹시아세트산염, 3-페닐프로피온산염, 4-옥소펜타논산염(레불린산염), 4,4-(에틸렌디티오)펜타논산염 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로톤산염, 4-메톡시크로톤산염, 벤조산염, p-페닐벤조산염, 2,4,6-트리메틸벤조산염(메시토에이트), 탄산 t-부틸(BOC), 탄산알킬메틸, 탄산 9-플루오레틸메틸(Fmoc), 탄산알킬에틸, 탄산알킬 2,2,2-트리클로로에틸(Troc), 탄산 2-(트리메틸실릴)에틸(TMSEC), 탄산 2-(페닐설포닐)에틸(Psec), 탄산 2-(트리페닐포스포니오)에틸(Peoc), 탄산알킬이소부틸, 탄산알킬비닐, 탄산알킬알릴, 탄산알킬 p-니트로페닐, 탄산알킬벤질, 탄산알킬 p-메톡시벤질, 탄산알킬 3,4-디메톡시벤질, 탄산알킬 o-니트로벤질, 탄산알킬 p-니트로벤질, 티오탄산알킬 S-벤질, 탄산 4-에톡시-1-나프틸, 디티오탄산메틸, 2-요오도벤조산염, 4-아지도부티르산염, 4-니트로-4-메틸펜탄산염, 벤조산 o-(디브로모메틸), 2-포르밀벤젠설폰산염, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 부티르산 4-(메틸티오메톡시), 벤조산 2-(메틸티오메톡시메틸), 4-메틸페녹시아세트산 2,6-디클로로, 페녹시아세트산 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸), 페녹시아세트산 2,4-비스(1,1-디메틸프로필), 클로로디페닐아세트산염, 이소부티르산염, 모노숙신산염, 2-부테논산 (E)-2-메틸, 벤조산 o-(메톡시아실), α-나프톤산염, 질산염, N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미드산알킬, N-페닐카르밤산알킬, 붕산염, 디메틸포스피노티오닐, 2,4-디니트로페닐설펜산알킬, 황산염, 메탄설폰산염(메실레이트), 벤질설폰산염 및 토실레이트(Ts)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 특정 구현예에서, 황 원자상에 존재하는 치환기는 황 보호기(티올 보호기라고도 칭하여짐)이다. 황 보호기로서는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$(여기서, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같음)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 황 보호기는 당업계에 널리 알려져 있으며, 본원에 참고 문헌으로서 포함되어 있는 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기술되어 있는 것들을 포함한다.

[0066] 이와 같은 예시적 치환기들과 기타 다른 예시적 치환기들은 발명의 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에 더 상세히 기술되어 있다. 본 개시 내용은 상기 예시적 치환기 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0067] "약학적으로 허용 가능한 염"이란, 정상적인 의학적 판단의 범주 내에서 유해한 독성, 염증 및 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 인간 및 기타 다른 동물의 조직들과 접촉하여 사용되기 적당하고, 합리적인 유익/유해 비율에 상응하는 염들을 말한다. 약학적으로 허용 가능한 염들은 당업계에 널리 알려져 있다. 예를 들어, Berge *et al.*은, 문헌[*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]에 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 상세히 기술하였다. 본원에 기술된 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염들은, 적당한 무기산과 무기 염기, 그리고 유기산과 유기 염기로부터 유래한 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 부가염의 예들로서는 무기산들, 예를 들어 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산들, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 말산, 주석산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 생성되었거나, 또는 당업계에서 사용되고 있는 기타 다른 방법들, 예를 들어 이온 교환법이 사용되어 생성된 아미노기의 염들이 있다. 기타 다른 약학적으로 허용 가능한 염들로서는 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠설폰산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포산염, 캄포설폰산염, 시트르산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵탄산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시-에탄설폰산염, 락토비온산염, 젖산염, 라우르산염, 황산라우릴, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 팜산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 주석산염, 티오시안산염, p-톨루엔설폰산염, 운데칸산염 및 발레르산염 등을 포함한다. 적당한 염기들로부터 유래한 염들로서는, 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염으로서는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염으로서는 적당하다면 4 차 염을 포함한다.

[0068] 투여가 고려되는"피험체"로서는 인간(예를 들어, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 피험체(예를 들어, 영아, 어린이, 청소년) 또는 성인 피험체(예를 들어, 젊은 성인, 중년의 성인 또는 노년의 성인)) 및/또는 기타 다른 인간 이외의 동물, 예를 들어 인간 이외의 포유동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이(cynomolgus monkey), 붉은 털 원숭이(rhesus monkey)); 상업적으로 관련 있는 포유동물, 예를 들어 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개), 조류(예를 들어, 상업적으로 관련 있는 조류, 예를 들어 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조), 설치류(예를 들어, 래트 및/또는 마우스), 파충류, 양서류 및 어류를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 구현예에서, 인간 이외의 동물은 포유동물이다. 인간 이외의 동물은 임의의 발달 단계에 있는 암컷 또는 수컷일 수 있다. 인간 이외의 동물은 유전자 이식 동물일 수 있다.

[0069] "병태(condition)", "질병(disease)"및 "질환(disorder)"는 본원에서 호환되어 사용되고 있다.

[0070] "치료하다", "치료하는 것" 및 "치료(법)"는 피험체가 병태를 앓고 있을 때 이루어지는 행위로서, 해당 병태의 심각성을 줄여주거나, 해당 병태의 진행을 지연 또는 늦추는 행위("치료적 치료")를 포함한다. "치료하다", "치료하는 것" 및 "치료(법)"는 또한 피험체에 해당 병태가 발병되기 전에 이루어지는 행위로서, 해당 병태의 심각성을 억제하거나 줄여주는 행위("예방적 치료")를 포함한다.

[0071] 화합물의 "유효량"이란, 원하는 생물 반응을 유도(예를 들어, 병태를 치료)하기에 충분한 양을 말한다. 당업자들에 의해 이해될 바와 같이, 본원에 기술된 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학적 성질, 치료중인 병태, 투여 방식, 피험체의 연령과 건강과 같은 인자들에 따라서 달라질 수 있다. 유효량은 치료학적 및 예방학적 치료를 포함한다.

[0072] 화합물의"치료학적 유효량"은, 병태의 치료에 있어서 치료학적 이점을 제공하거나, 또는 병태와 연관된 증상 1 가지 이상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료학적 유효량이란, 치료제가 단독으로 투여될 때 또는 기타 다른 치료법과 병용될 때 해당 병태의 치료에 있어서 치료학적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료학적 유효량"은 전반적인 치료법을 개선하거나, 병태의 증상 또는 원인을 줄이거나 또는 없애거나, 아니면 기타 다른 치료제의 치료학적 효능을 증강하는 양을 포함할 수 있다.

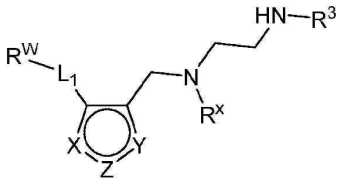
[0073] 화합물의 "예방학적 유효량"은, 병태나 해당 병태와 연관된 증상 1 가지 이상을 예방하거나, 또는 병태나 해당 병태와 연관된 증상의 재발을 방지하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방학적 유효량이란, 치료제가 단독으로 투여될 때 또는 기타 다른 치료제와 병용될 때 해당 병태의 예방에 있어서 예방학적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방학적 유효량"은 전반적인 예방법을 개선하거나, 기타 다른 예방제의 예방학적 효능을 증강하는 양을 포함할 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "메틸기 전이 효소"는 전이 효소군에 속하는 효소로서, 메틸기를 공여 분자로부

터 수용 분자, 예를 들어 단백질의 아미노산 잔기 또는 DNA 분자의 핵 염기로 운반할 수 있는 효소를 나타낸다. 메틸기 전이 효소는 통상 메틸 공여체로서 S-아데노실 메티오닌(SAM) 중 황에 결합된 반응성 메틸기를 이용한다. 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 메틸기 전이 효소는 단백질 메틸기 전이 효소이다. 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 메틸기 전이 효소는 히스톤 메틸기 전이 효소이다. 히스톤 메틸기 전이 효소(HMT)는, 메틸기 1 개 이상을 히스톤 단백질의 리신 잔기들과 아르기닌 잔기들로 운반하는 것을 촉매화하는 히스톤 변형 효소(예를 들어, 히스톤-리신 N-메틸기 전이 효소와, 히스톤-아르기닌 N-메틸기 전이 효소)이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 메틸기 전이 효소는 히스톤-아르기닌 N-메틸기 전이 효소이다.

[0075] 일반적으로 상기 기술된 바와 같이, 본원에는 아르기닌 메틸기 전이 효소(RMT) 억제제로서 유용한 화합물이 제공된다. 몇몇 구현예에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0076] [화학식 I]

[0077] 

[0078] 상기 식 중,

[0079] X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이거나; 또는

[0080] X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이거나; 또는

[0081] X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이거나; 또는

[0082] X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이거나; 또는

[0083] R^X는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이고;

[0084] L_1은 결합, -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$, $-SO_2N(R^B)-$, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 1 개 이상은 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$로 선택적으로, 그리고 및 독립적으로 치환되며;

[0085] 각각의 R^A는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 산소 보호기(산소 원자에 결합될 때) 및 황 보호기(황 원자에 결합될 때)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] 각각의 R^B는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일한 질소 원자상 R^B 및 R^W는 개입 질

소와 함께 취하여져 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성할 수 있으며;

[0087] R^W는 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, 다만 L_1이 결합일 때, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니고;

[0088] R^3은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이며;

[0089] R^4는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 또는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬-Cy이고;

[0090] Cy는 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며;

[0091] R^5는 수소, 할로, -CN, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이다.

[0092] 특정 구현예들에서, R^4는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬-Cy이다.

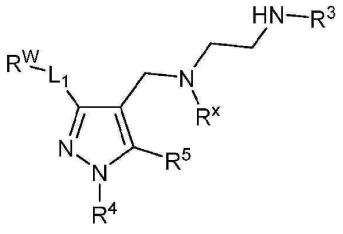
[0093] 특정 구현예들에서, L_1이 결합일 때, R^W는 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, L_1이 결합일 때, R^W는 수소, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니다.

[0094] 그러나 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이되, 여기서 R^4는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고, 이러한 경우 R^4는 또한 고리 A라고도 칭하여지기도 한다.

[0095] 본원에 일반적으로 기술되어 있는 바와 같이, R^W는 또한 고리 A라고도 칭하여질 수 있는데, 여기서 고리 A는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, 다만 L_1이 결합일 때, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니다. 그러므로 R^W 및 고리 A는, R^W가 환형 부를 나타낼 때 본원에서 호환되어 사용된다. 뿐만 아니라, 전술된 바와 같이 특정 구현예들에서, 고리 A 및 R^4는, R^4가 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 기들을 포함할 때 본원에서 호환되어 사용된다.

[0096] 특정 구현예들에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[0097] [화학식 II]

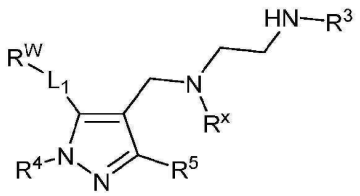
[0098] 

[0099] 상기 식 중, R^W, L_1, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0100] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다, 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 또는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이고, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0101] 특정 구현예들에서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[0102] [화학식 III]

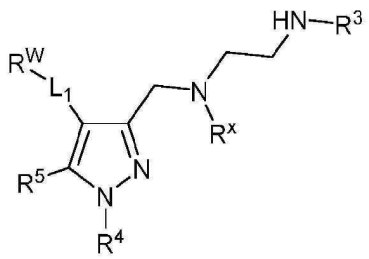
[0103] 

[0104] 상기 식 중, R^W, L_1, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0105] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 또는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이고, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0106] 특정 구현예들에서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[0107] [화학식 IV]

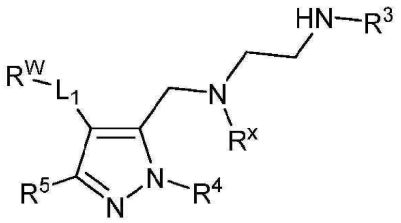
[0108] 

[0109] 상기 식 중, R^W, L_1, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0110] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 또는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이고, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0111] 특정 구현예들에서, 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며,

[0112] [화학식 V]

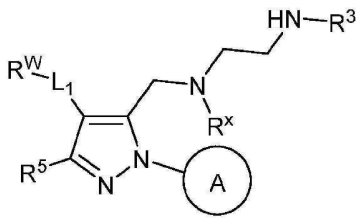
[0113] 

[0114] 상기 식 중, R^W, L_1, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0115] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 또는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이고, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^4는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0116] R^4가 고리 A일 때, 고리 A는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-a5의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0117] [화학식 XII-a5]



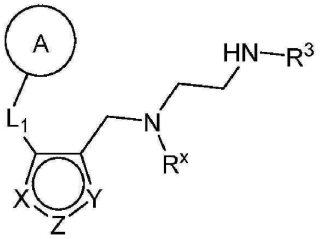
[0118]

[0119] 상기 식 중, R^W, L_1, R^3, R^5, R^x 및 고리 A는 본원에 기술된 바와 같다.

[0120] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0121] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0122] [화학식 VI]



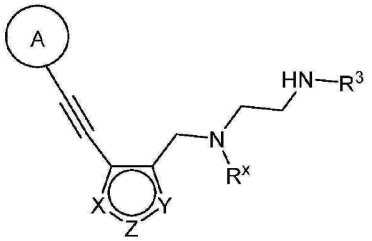
[0123]

[0124] 상기 식 중, L_1, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0125] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 또는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이고, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0126] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-a의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0127] [화학식 VI-a]

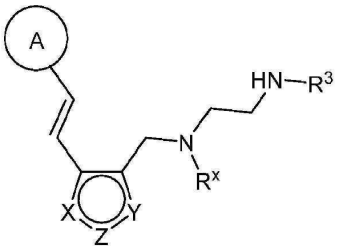
[0128] 

[0129] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0130] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0131] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-b의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0132] [화학식 VI-b]

[0133] 

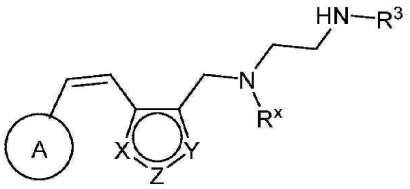
[0134] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0135] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예

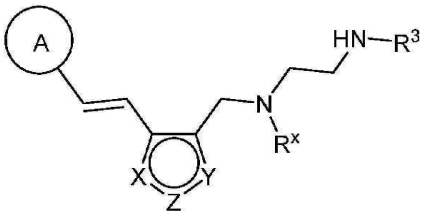
들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0136] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-c 또는 VI-c'의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0137] [화학식 VI-c]

[0138] 

[0139] [화학식 VI-c']

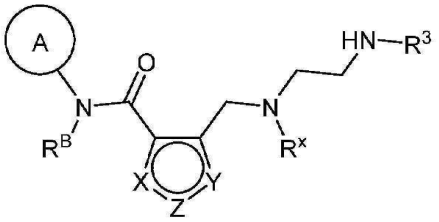
[0140] 

[0141] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0142] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0143] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-d의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0144] [화학식 VI-d]

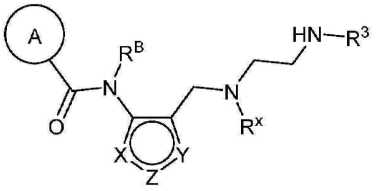
[0145] 

[0146] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0147] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0148] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-e의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0149] [화학식 VI-e]

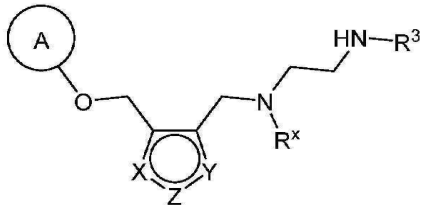
[0150] 

[0151] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0152] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0153] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-f의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0154] [화학식 VI-f]

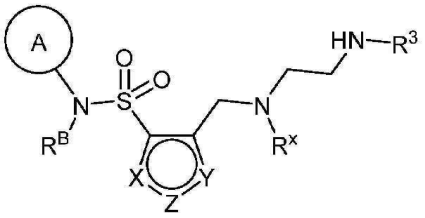
[0155] 

[0156] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0157] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0158] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-g의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0159] [화학식 VI-g]



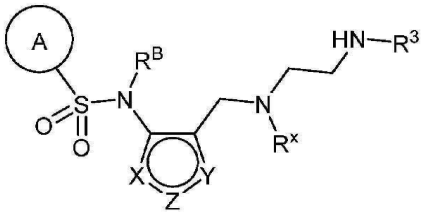
[0160]

[0161] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0162] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0163] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-h의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0164] [화학식 VI-h]



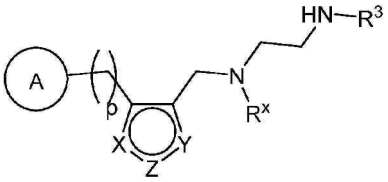
[0165]

[0166] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0167] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0168] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-i의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0169] [화학식 VI-i]



[0170]

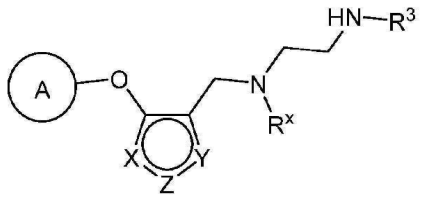
[0171] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같고, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0172] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다. 특정 구현예들에서, p는 1, 2 또는 3이다.

[0173] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-j의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하

며,

[0174] [화학식 VI-j]



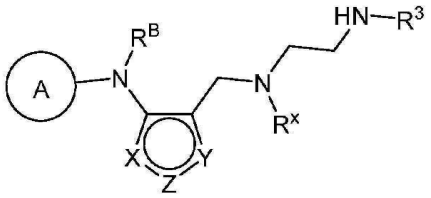
[0175]

[0176] 상기 식 중, 고리 A, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0177] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0178] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-k의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0179] [화학식 VI-k]



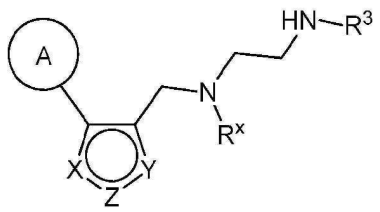
[0180]

[0181] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0182] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0183] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 VI-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

[0184] [화학식 VI-1]



[0185]

[0186] 상기 식 중, 고리 A, R^B, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 기술된 바와 같다.

[0187] 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 수소 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, X는 N이고, Z는 NR^4이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 NR^4이고, Z는 N이며, Y는 CR^5이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 NR^4이며, Y는 N이다. 특정 구현예들에서, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 5 원 내지 6 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W의 하위 군)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 카르보사이클릴) 또는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 스피로 융합 이중 환 헤테로사이클릴)이다.

[0188] 상기에서 일반적으로 정의된 바와 같이, L_1은 결합, -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$, $-SO_2N(R^B)-$ 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 1 개 이상은 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 결합이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -O-, $-N(R^B)-$, -S-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -O-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-N(R^B)-$이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -NH이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -C(O)-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-C(O)N(R^B)-$ 또는 $-NR^BC(O)-$이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -C(O)NH-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -NHC(O)-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-NHSO_2-$이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-SO_2NH-$이다.

[0189] 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메

틸렌 단위 1 개 이상은 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 비치환 C_{1-6} 알킬렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 비치환 C_{2-6} 알케닐렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -CH=CH-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 비치환 C_{2-6} 알키닐렌 사슬이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 -C=C-이다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 1 개는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 2 개는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$으로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 3 개는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)S-, $-C(O)N(R^B)-$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)O-$, -SC(O)-, $-C(=NR^B)-$, $-C(=NNR^B)-$, $-C(=NOR^A)-$, $-C(=NR^B)N(R^B)-$, $-NR^BC(=NR^B)-$, -C(S)-, $-C(S)N(R^B)-$, $-NR^BC(S)-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$으로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬로서, 상기 탄화수소 사슬의 메틸렌 단위 1 개 이상은 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, $-N(R^B)-$, -S-, -C(O)-, $-C(O)N(R^B)-$, $-NR^BC(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R^B)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R^B)-$으로 치환된다. 몇몇 구현예들에서, L_1은 $-CH_2O-$ 또는 $-OCH_2-$이다.

[0190] 상기에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^W는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되; 다만 L_1이 결합일 때, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니다. 특정 구현예들에서, L_1이 결합일 때, R^W는 수소가 아니다. 몇몇 구현예들에서, L_1이 결합일 때, R^W는 수소, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니다.

[0191] 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로

로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, X는 CR^5이며, Z는 N이고, Y는 NR^4이고, R^4는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다(이러한 경우, R^4는 또한 고리 A라고도 칭하여질 수 있음).

[0192] 몇몇 구현예들에서, R^W는 수소이다.

[0193] 몇몇 구현예들에서, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0194] 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 C_{2-6} 알키닐이다.

[0195] 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환된 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환된 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환된 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환된 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 사이클로펜테닐 또는 선택적으로 치환된 사이클로헥세닐이다.

[0196] 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 아제티디닐 또는 옥세타닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피롤릴 또는 선택적으로 치환된 피롤릴-2,5-디온이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피리디닐 및 선택적으로 치환된 티아닐이다. 특정 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 피페리디닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 피페라지닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 디티아닐 및 선택적으로 치환된 디옥사닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 C_6 아릴 고리에 융합된 5 원 또는 6 원 헤테로사이클릴기이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 인돌리닐, 선택적으로 치환된 이소인돌리닐, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조푸라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조티에닐 또는 선택적으로 치환된 벤족사졸리노닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 선택적으로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐이다.

[0197] 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 일치환된 페닐이다, 몇몇 구현예들에서, R^W는 이치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 삼치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 나프틸이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 비치환 나프틸이다.

[0198] 몇몇 구현예들에서, R^W는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 10 원 헤테로아릴이다. 몇몇

구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 8 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 8 원 내지 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 9 원 내지 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^W는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다.

[0199] 몇몇 구현예들에서, R^W는 치환 또는 비치환 피롤릴, 치환 또는 비치환 푸라닐, 치환 또는 비치환 티에닐, 치환 또는 비치환 이미다졸릴, 치환 또는 비치환 피라졸릴, 치환 또는 비치환 옥사졸릴, 치환 또는 비치환 티아졸릴, 치환 또는 비치환 이소티아졸릴, 치환 또는 비치환 트리아졸릴, 치환 또는 비치환 티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 테트라졸릴, 치환 또는 비치환 피리딜, 치환 또는 비치환 피리미딜, 치환 또는 비치환 피라지닐, 치환 또는 비치환 피리다지닐, 치환 또는 비치환 트리아지닐, 치환 또는 비치환 인돌릴, 치환 또는 비치환 이소인돌릴, 치환 또는 비치환 인다졸릴, 치환 또는 비치환 벤조트리아졸릴, 치환 또는 비치환 벤조티오페닐, 치환 또는 비치환 이소벤조티오페닐, 치환 또는 비치환 벤조푸라닐, 치환 또는 비치환 벤조이소푸라닐, 치환 또는 비치환 벤지미다졸릴, 치환 또는 비치환 벤족사졸릴, 치환 또는 비치환 벤족사디아졸릴, 치환 또는 비치환 벤지속사졸릴, 치환 또는 비치환 벤즈티아졸릴, 치환 또는 비치환 벤지소티아졸릴, 치환 또는 비치환 벤즈티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 인돌리지닐, 치환 또는 비치환 퓨리닐, 치환 또는 비치환 피롤로피리디닐, 치환 또는 비치환 트리아졸로피리디닐, 치환 또는 비치환 나프티리디닐, 치환 또는 비치환 프테리디닐, 치환 또는 비치환 퀴놀리닐, 치환 또는 비치환 이소퀴놀리닐, 치환 또는 비치환 신놀리닐, 치환 또는 비치환 퀴녹살리닐, 치환 또는 비치환 퀴나졸리닐이거나, 치환 또는 비치환 프탈라지닐이다.

[0200] 본원에 일반적으로 기술되어 있는 바와 같이, R^W는 또한 고리 A라고도 칭하여질 수 있는데, 여기서 고리 A는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴이거나, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이되, 다만 L_1이 결합일 때, R^W는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 아니다. 그러므로 R^W 및 고리 A는, R^W가 환형 부를 나타낼 때 본원에서 호환되어 사용된다. 뿐만 아니라 전술된 바와 같이, 특정 구현예들에서, 고리 A 및 R^4는, R^4가 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 기를 포함할 때 본원에서 호환되어 사용된다.

[0201] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4에 상응함)는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서,

고리 A는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 C_{3-8} 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 C_3 카르보사이클릴, C_4 카르보사이클릴, C_5 카르보사이클릴, C_6 카르보사이클릴, C_7 카르보사이클릴 또는 C_8 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 치환 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 치환 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 치환 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 치환 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 사이클로펜테닐 또는 선택적으로 치환된 사이클로헥세닐이다.

[0202] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4에 상응함)는 선택적으로 치환된 이중 환 카르보사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 융합 이중 환 카르보사이클릴인데, 예를 들어 고리 A는 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리가 융합되어 포함된 선택적 치환 C_{3-10} 카르보사이클릴 라디칼이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 가교된 이중 환 카르보사이클릴, 예를 들어 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 선형 원자들을 포함하는 기에 의해 가교된 선택적 치환 C_{3-10} 카르보사이클릴 라디칼이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 스피로 융합된 이중 환 카르보사이클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함된 선택적 치환 C_{3-10} 카르보사이클릴 라디칼이다.

[0203] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4에 상응함)는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴 고리이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 아제티디닐 또는 옥세타닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피롤릴 또는 선택적으로 치환된 피롤릴-2,5-디온이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피리디닐 및 선택적으로 치환된 티아닐이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 피페리디닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 피페라지닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 디티아닐 및 선택적으로 치환된 디옥사닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 C_6 아릴 고리에 융합된 5 원 또는 6 원 헤테로사이클릴기이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 인돌리닐, 선택적으로 치환된 이소인돌리닐, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조푸라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조티에닐 또는 선택적으로 치환된 벤족사졸리노닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 선택적으로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐이다.

[0204] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4에 상응함)는 선택적으로 치환된 이중 환 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 융합된 이중 환 헤테로사이클릴로서, 예를 들어 고리 A는 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리가 융합되어 포함되어 있는, 선택적 치환 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 라디칼이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 가교된 이중 환 헤테로사이클릴, 예를 들어 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 선형 원자를 포함하는 기에 의해 가교된 선택적 치환 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 라디칼이다. 특정 구현예들에서, 고리 A는 스피로 융합된 이중 환 헤테로사이클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리 또는 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함되어 있는 선택적 치환 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 라디칼이다.

[0205] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W에 상응함)는 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 일치환 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 이치환 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 삼치환 페닐이다. 몇몇 구체에들에서, 고리 A는 선택적으로 치환된 나프틸이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 비치환 나프틸이다.

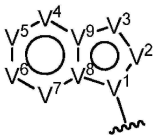
[0206] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W에 상응함)는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 10 원

헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 8 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는, 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 8 원 내지 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 9 원 내지 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는, 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는, 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는, 선택적 치환 9 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 4 개를 가지는, 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는, 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는, 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, 고리 A는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개를 가지는, 선택적 치환 10 원 이중 환 헤테로아릴이다.

[0207] 몇몇 구현예들에서, 고리 A(R^W에 상응함)는 치환 또는 비치환 피롤릴, 치환 또는 비치환 푸라닐, 치환 또는 비치환 티에닐, 치환 또는 비치환 이미다졸릴, 치환 또는 비치환 피라졸릴, 치환 또는 비치환 옥사졸릴, 치환 또는 비치환 티아졸릴, 치환 또는 비치환 이소티아졸릴, 치환 또는 비치환 트리아졸릴, 치환 또는 비치환 티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 테트라졸릴, 치환 또는 비치환 피리딜, 치환 또는 비치환 피리미딜, 치환 또는 비치환 피라지닐, 치환 또는 비치환 피리다지닐, 치환 또는 비치환 트리아지닐, 치환 또는 비치환 인돌릴, 치환 또는 비치환 이소인돌릴, 치환 또는 비치환 인다졸릴, 치환 또는 비치환 벤조트리아졸릴, 치환 또는 비치환 벤조티오페닐, 치환 또는 비치환 이소벤조티오페닐, 치환 또는 비치환 벤조푸라닐, 치환 또는 비치환 벤조이소푸라닐, 치환 또는 비치환 벤지미다졸릴, 치환 또는 비치환 벤족사졸릴, 치환 또는 비치환 벤족사디아졸릴, 치환 또는 비치환 벤지속사졸릴, 치환 또는 비치환 벤즈티아졸릴, 치환 또는 비치환 벤지소티아졸릴, 치환 또는 비치환 벤즈티아디아졸릴, 치환 또는 비치환 인돌리지닐, 치환 또는 비치환 퓨리닐, 치환 또는 비치환 피롤로피리디닐, 치환 또는 비치환 트리아졸로피리디닐, 치환 또는 비치환 나프티리디닐, 치환 또는 비치환 프테리디닐, 치환 또는 비치환 퀴놀리닐, 치환 또는 비치환 이소퀴놀리닐, 치환 또는 비치환 신놀리닐, 치환 또는 비치환 퀴녹살리닐, 치환 또는 비치환 퀴나졸리닐이거나, 치환 또는 비치환 프탈라지닐이다.

[0208] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-1의 것이다:

[0209] [화학식 q-1]

[0210] 

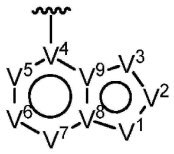
[0211] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-2의 것이다:

[0212] [화학식 q-2]

[0213] 

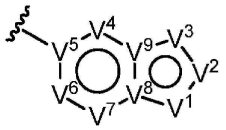
[0214] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-3의 것이다:

[0215] [화학식 q-3]

[0216] 

[0217] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-4의 것이다:

[0218] [화학식 q-4]

[0219] 

[0220] 본원에 사용된 바와 같이, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 각각의 경우는 원자가가 허용되는대로 독립적으로 O, S, N, NR^N, C 또는 CR^C일 수 있으며, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 1 개 이상은 O, S, N, NR^N이고, 여기서:

[0221] R^C 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$ 또는 $-SO_2N(R^B)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0222] R^N 각각의 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)SR^A$, $-C(=O)N(R^B)_2$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-S(=O)R^A$, $-SO_2R^A$, $-SO_2N(R^B)_2$ 및 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

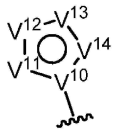
[0223] 특정 구현예들에서, V^1은 O, S, N 또는 NR^N이다. 특정 구현예들에서, V^1은 N 또는 NR^N이다. 특정 구현예들에서, V^1은 O이다. 특정 구현예들에서, V^1은 S이다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 1 개만이 O, S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 1 개만이 N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 1 개만이 O이다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 1 개만이 S이다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 2 개만이 각각 독립적으로 O, S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 2 개만이 각각 독립적으로 N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 2 개만이 각각 독립적으로 O, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 2 개만이 각각 독립적으로 S, N 및 NR^N으로

이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 3 개만이 각각 독립적으로 O, S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 3 개만이 각각 독립적으로 N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 3 개만이 각각 독립적으로 O, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 3 개만이 각각 독립적으로 S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 4 개만이 각각 독립적으로 O, S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 4 개만이 각각 독립적으로 N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 4 개만이 각각 독립적으로 O, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 4 개만이 각각 독립적으로 S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 5 개만이 각각 독립적으로 O, S, N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8 및 V^9 중 오로지 5 개만이 각각 독립적으로 N 및 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0225] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 선택적으로 치환된 5 원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-5의 것이다:

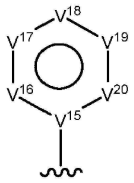
[0226] [화학식 q-5]

[0227] 

[0228] 본원에 사용된 바와 같이, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 각각의 경우는 원자가가 허용되는대로 독립적으로 O, S, N, NR^N, C 또는 CR^C일 수 있는데, 여기서 R^N 및 R^C는 본원에 정의된 바와 같고, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 중 1 개 이상은 O, S, N, 또는 NR^N이다. 특정 구현예들에서, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 중 오로지 1 개만이 O, S, N, 또는 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 중 오로지 2 개만이 O, S, N, 또는 NR^N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 중 오로지 3 개만이 O, S, N, 또는 NR^N으로 이루어진 군으부터 선택된다. 특정 구현예들에서, V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13} 및 V^{14} 중 오로지 4 개만이 O, S, N, 또는 NR^N으로 이루어진 군으부터 선택된다.

[0229] 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 선택적으로 치환된 6 원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예들에서, R^W (또는 고리 A)는 하기 화학식 q-6의 것이다:

[0230] [화학식 q-6]

[0231] 

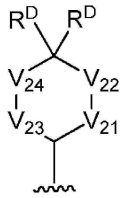
[0232] 화학식 q-6의 화합물들에서, V^{15}, V^{16}, V^{17}, V^{18}, V^{19} 및 V^{20}은 각각 독립적으로 N 또는 CR^C로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 여기서 V^{15}, V^{16}, V^{17}, V^{18}, V^{19} 및 V^{20} 중 1 개 이상은 N이다. 특정 구현예들에서, V^{15}, V^{16}, V^{17}, V^{18},

V^{19} 및 V^{20} 중 오로지 1 개만이 N이다. 특정 구현예들에서, V^{15}, V^{16}, V^{17}, V^{18}, V^{19} 및 V^{20} 중 오로지 2 개만이 N이다. 특정 구현예들에서, V^{15}, V^{16}, V^{17}, V^{18}, V^{19} 및 V^{20} 중 오로지 3 개만이 N이다.

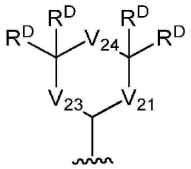
[0233] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4}에 상응함)는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 C_6 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 6 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리 또는 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함된 선택적 치환 C_6 카르보사이클릴 라디칼이거나, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리 또는 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함된 선택적 치환 6 원 헤테로사이클릴 라디칼이다. 뿐만 아니라 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^{W}는 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며, X는 CR^{5}이고, Z는 N이며, Y는 NR^{4}이고, R^{4}는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 C_6 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 6 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리 또는 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함된 선택적 치환 C_6 카르보사이클릴 라디칼이거나, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보사이클릴 고리 또는 선택적으로 치환된 3 원 내지 10 원 헤테로사이클릴 고리가 스피로 융합되어 포함된 선택적 치환 6 원 헤테로사이클릴 라디칼이다.

[0234] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4}에 상응함)는 하기 화학식 q-7 내지 q-17의 것들이다:

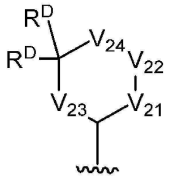
[0235] [화학식 q-7]

[0236] 

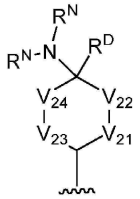
[0237] [화학식 q-8]

[0238] 

[0239] [화학식 q-9]

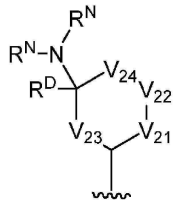
[0240] 

[0241] [화학식 q-10]



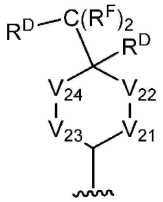
[0242]

[0243] [화학식 q-11]



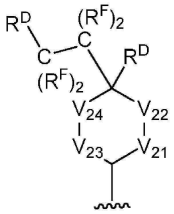
[0244]

[0245] [화학식 q-12]



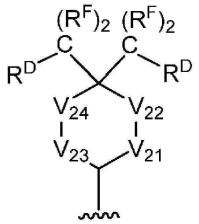
[0246]

[0247] [화학식 q-13]



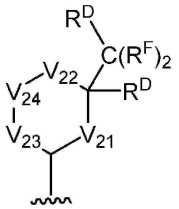
[0248]

[0249] [화학식 q-14]



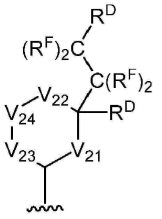
[0250]

[0251] [화학식 q-15]

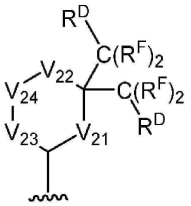


[0252]

[0253] [화학식 q-16]

[0254]  또는

[0255] [화학식 q-17]

[0256] 

[0257] 상기 식 중,

[0258] V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24}는 원자가가 허용되는대로 각각 독립적으로 O, S, NR^N, C=O 또는 $C(R^C)_2$ 이되, 다만 V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 2 개 이하는 이종 원자인 O, S 및 NR^N이거나, 대안적으로는 V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 어느 하나와 V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 다른 하나는 서로 인접하여 결합함으로써 $N=C(R^C)$ 또는 $C(R^C)=C(R^C)$ 기를 형성하되, 다만 이렇게 형성된 고리는 방향족 고리가 아니며;

[0259] R^C 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$ 또는 $-SO_2N(R^B)_2$이고;

[0260] R^N 각각의 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)SR^A$, $-C(=O)N(R^B)_2$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-S(=O)R^A$, $-SO_2R^A$, $-SO_2N(R^B)_2$ 또는 질소 보호기이거나, 또는 2 개의 R^N 기는 결합하여 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성하거나, 또는 1 개의 R^N 기와 1 개의 R^D 기는 결합하여 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성하며;

[0261] R^F 각각의 경우는 독립적으로 수소 또는 할로이고;

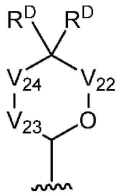
[0262] R^D 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$ 또는 $-SO_2N(R^B)_2$이거나; 또는 2 개의 R^D 기는 결합하여 선택

적으로 치환된 탄소환 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다.

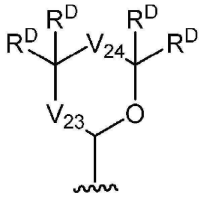
[0263] 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 각각의 경우는 $C(R^{C})_2$이다. 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 1 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 1 개의 경우는 S이다. 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 1 개의 경우는 NR^{N}이다. 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 오로지 1 개만이 O, S 및 NR^{N}으로부터 선택된 이종 원자이다. 특정 구현예들에서, V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24} 중 2 개는 O, S 및 NR^{N}으로부터 선택된 이종 원자이다.

[0264] 특정 구현예들에서, V^{21}은 O, S, 및 NR^{N}으로부터 선택된 이종 원자이다. 특정 구현예들에서, V^{21}은 O이다. 특정 구현예들에서, V^{21}은 NR^{N}이다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 V^{21}이 O 또는 NR^{N}인, 하기 화학식들의 고리 A(R^{W} 또는 R^{4}) 기를 제공한다:

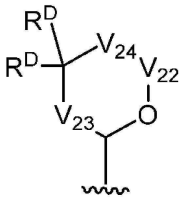
[0265] [화학식 q-7-V^{210}]

[0266] 

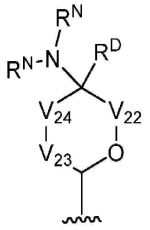
[0267] [화학식 q-8-V^{210}]

[0268] 

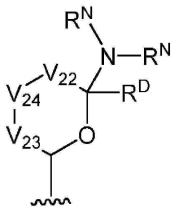
[0269] [화학식 q-9-V^{210}]

[0270] 

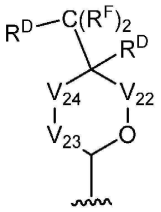
[0271] [화학식 q-10-V^{210}]

[0272] 

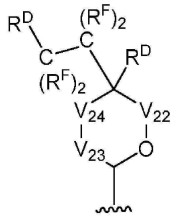
[0273] [화학식 q-11-V^{210}]

[0274] 

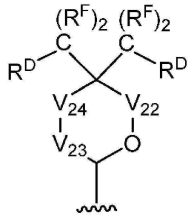
[0275] [화학식 q-12-V^{210}]

[0276] 

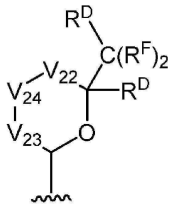
[0277] [화학식 q-13-V^{210}]

[0278] 

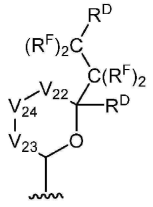
[0279] [화학식 q-14-V^{210}]

[0280] 

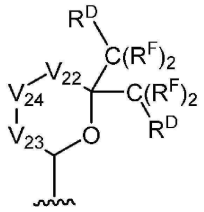
[0281] [화학식 q-15-V^{210}]

[0282] 

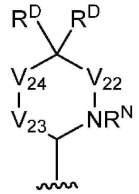
[0283] [화학식 q-16-V^{210}]

[0284] 

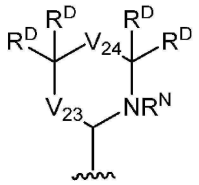
[0285] [화학식 q-17-V^{210}]

[0286] 

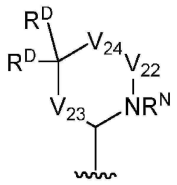
[0287] [화학식 q-7-V^{21N}]

[0288] 

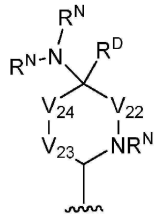
[0289] [화학식 q-8-V^{21N}]

[0290] 

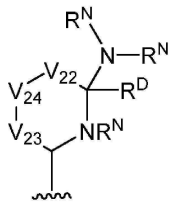
[0291] [화학식 q-9-V^{21N}]

[0292] 

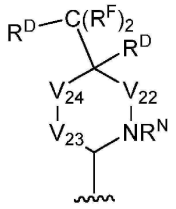
[0293] [화학식 q-10-V^{21N}]

[0294] 

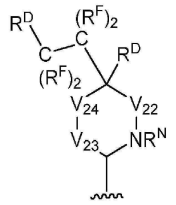
[0295] [화학식 q-11-V^{21N}]

[0296] 

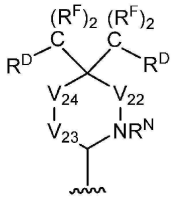
[0297] [화학식 q-12-V^{21N}]

[0298] 

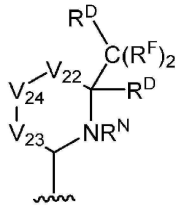
[0299] [화학식 q-13-V^{21N}]

[0300] 

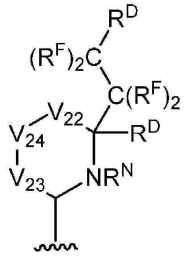
[0301] [화학식 q-14-V^{21N}]

[0302] 

[0303] [화학식 q-15-V^{21N}]

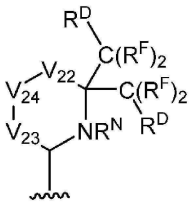
[0304] 

[0305] [화학식 q-16-V^{21N}]

[0306] 

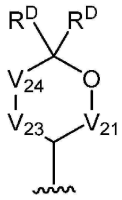
또는

[0307] [화학식 q-17-V^{21N}]

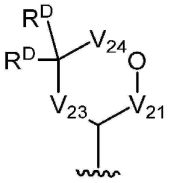
[0308] 

[0309] 특정 구현예들에서, V^{22}는 O, S, 및 NR^N으로부터 선택된 이종 원자이다. 특정 구현예들에서, V^{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V^{22}는 NR^N이다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 V^{22}가 O 또는 NR^N인, 하기 화학식들의 고리 A(R^W 또는 R^4) 기를 제공한다:

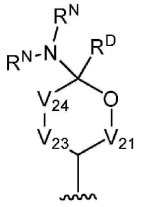
[0310] [화학식 q-7-V^{220}]

[0311] 

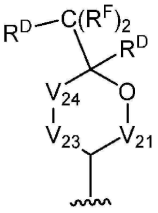
[0312] [화학식 q-9-V^{220}]

[0313] 

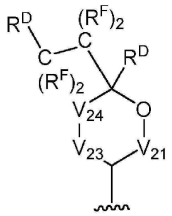
[0314] [화학식 q-10-V^{220}]

[0315] 

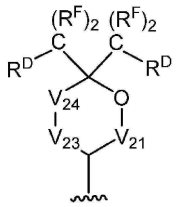
[0316] [화학식 q-12-V^{220}]

[0317] 

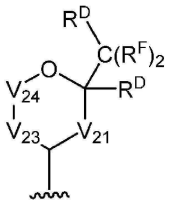
[0318] [화학식 q-13-V^{220}]

[0319] 

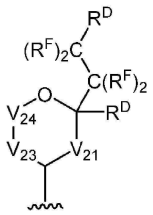
[0320] [화학식 q-14-V^{220}]

[0321] 

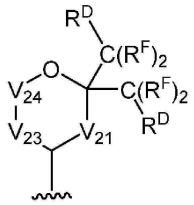
[0322] [화학식 q-15-V^{220}]

[0323] 

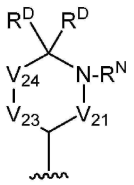
[0324] [화학식 q-16-V^{220}]

[0325] 

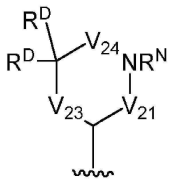
[0326] [화학식 q-17-V^{220}]

[0327] 

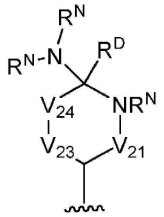
[0328] [화학식 q-7-V^{22N}]

[0329] 

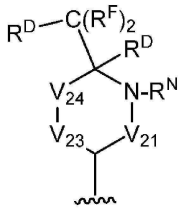
[0330] [화학식 q-9-V^{22N}]

[0331] 

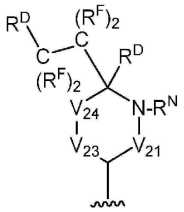
[0332] [화학식 q-10-V^{22N}]

[0333] 

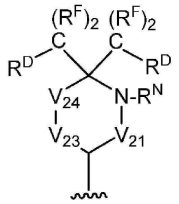
[0334] [화학식 q-12-V^{22N}]

[0335] 

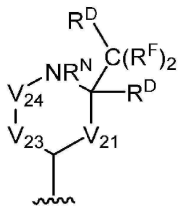
[0336] [화학식 q-13-V^{22N}]

[0337] 

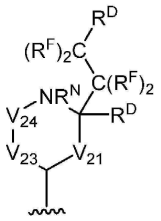
[0338] [화학식 q-14-V^{22N}]

[0339] 

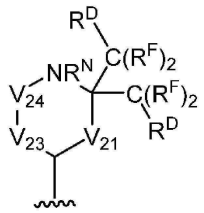
[0340] [화학식 q-15-V^{22N}]

[0341] 

[0342] [화학식 q-16-V^{22N}]

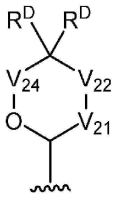
[0343]  또는

[0344] [화학식 q-17-V^{22N}]

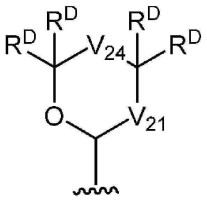
[0345] 

[0346] 특정 구현예들에서, V^{23}은 O, S, 및 NR^N으로부터 선택된 이종 원자이다. 특정 구현예들에서, V^{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V^{23}은 NR^N이다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 V^{23}이 O 또는 NR^N인, 하기 화학식들의 고리 A(R^W 또는 R^4) 기를 제공한다:

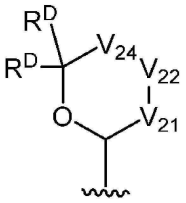
[0347] [화학식 q-7-V^{230}]

[0348] 

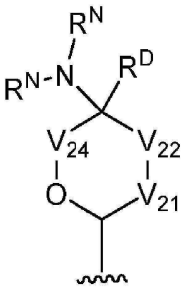
[0349] [화학식 q-8-V^{230}]

[0350] 

[0351] [화학식 q-9-V^{230}]

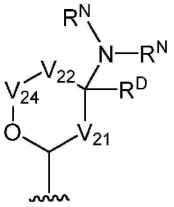
[0352] 

[0353] [화학식 q-10-V^{230}]



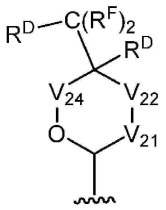
[0354]

[0355] [화학식 q-11-V^{230}]



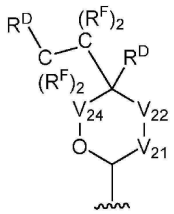
[0356]

[0357] [화학식 q-12-V^{230}]



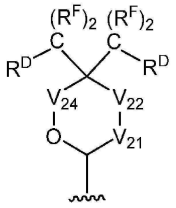
[0358]

[0359] [화학식 q-13-V^{230}]



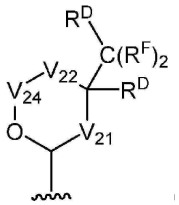
[0360]

[0361] [화학식 q-14-V^{230}]

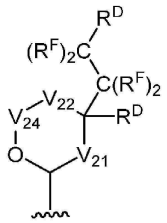


[0362]

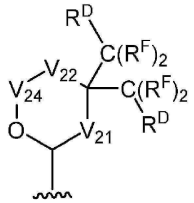
[0363] [화학식 q-15-V^{230}]

[0364] 

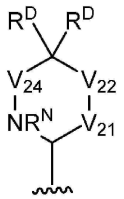
[0365] [화학식 q-16-V^{230}]

[0366] 

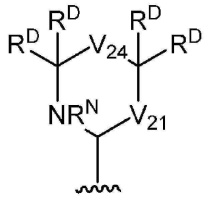
[0367] [화학식 q-17-V^{230}]

[0368] 

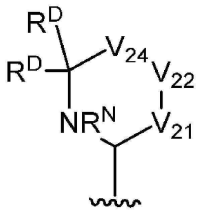
[0369] [화학식 q-7-V^{23N}]

[0370] 

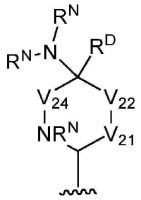
[0371] [화학식 q-8-V^{23N}]

[0372] 

[0373] [화학식 q-9-V^{23N}]

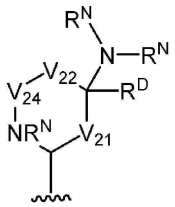
[0374] 

[0375] [화학식 q-10-V^{23N}]



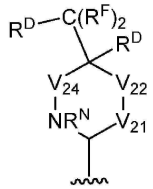
[0376]

[0377] [화학식 q-11-V^{23N}]



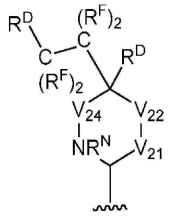
[0378]

[0379] [화학식 q-12-V^{23N}]



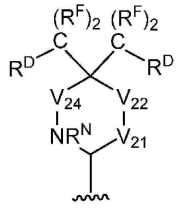
[0380]

[0381] [화학식 q-13-V^{23N}]



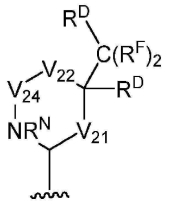
[0382]

[0383] [화학식 q-14-V^{23N}]



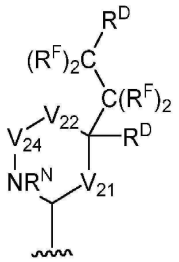
[0384]

[0385] [화학식 q-15-V^{23N}]



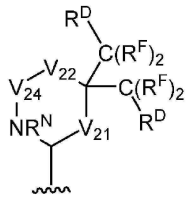
[0386]

[0387] [화학식 q-16-V^{23N}]



[0388] 또는

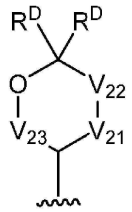
[0389] [화학식 q-17-V^{23N}]



[0390]

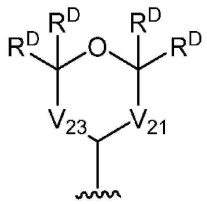
[0391] 특정 구현예들에서, V^{24}는 O, S, 및 NR^N으로부터 선택된 이종 원자이다. 특정 구현예들에서, V^{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V^{24}는 NR^N이다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 V^{24}가 O 또는 NR^N인, 하기 화학식들의 고리 A(R^W 또는 R^4) 기를 제공한다:

[0392] [화학식 q-7-V^{240}]



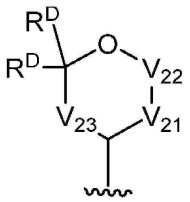
[0393]

[0394] [화학식 q-8-V^{240}]



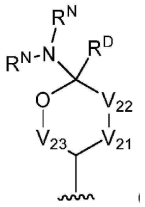
[0395]

[0396] [화학식 q-9-V^{240}]



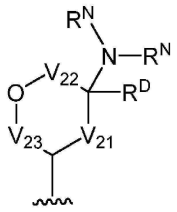
[0397]

[0398] [화학식 q-10-V^{240}]



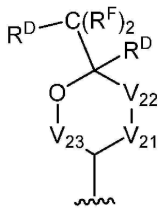
[0399]

[0400] [화학식 q-11-V^{240}]



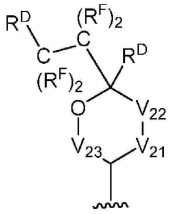
[0401]

[0402] [화학식 q-12-V^{240}]



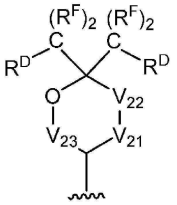
[0403]

[0404] [화학식 q-13-V^{240}]



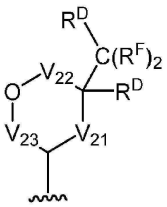
[0405]

[0406] [화학식 q-14-V^{240}]



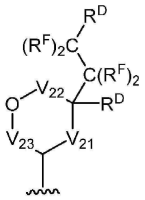
[0407]

[0408] [화학식 q-15-V^{240}]

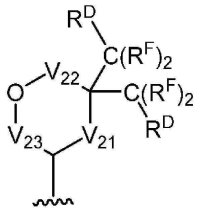


[0409]

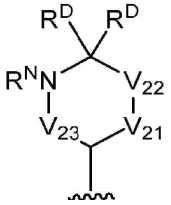
[0410] [화학식 q-16-V^{240}]

[0411] 

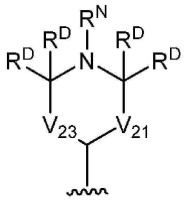
[0412] [화학식 q-17-V^{240}]

[0413] 

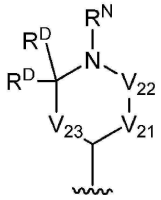
[0414] [화학식 q-7-V^{24N}]

[0415] 

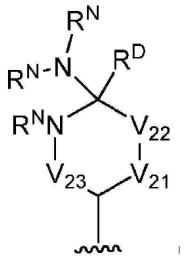
[0416] [화학식 q-8-V^{24N}]

[0417] 

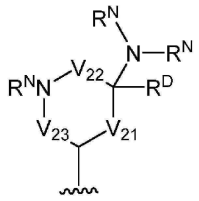
[0418] [화학식 q-9-V^{24N}]

[0419] 

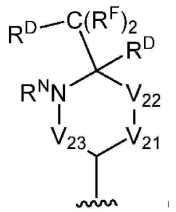
[0420] [화학식 q-10-V^{24N}]

[0421] 

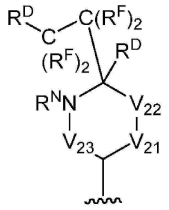
[0422] [화학식 q-11-V^{24N}]

[0423] 

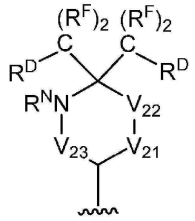
[0424] [화학식 q-12-V^{24N}]

[0425] 

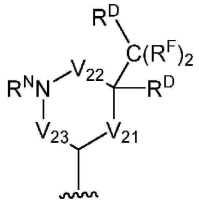
[0426] [화학식 q-13-V^{24N}]

[0427] 

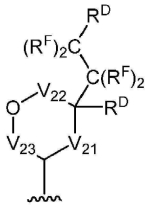
[0428] [화학식 q-14-V^{24N}]

[0429] 

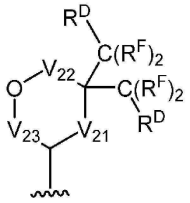
[0430] [화학식 q-15-V^{24N}]

[0431] 

[0432] [화학식 q-16-V^{24N}]

[0433]  또는

[0434] [화학식 q-17-V^{24N}]

[0435] 

[0436] 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 수소인데, 예를 들어 화학식 q-10에 대해서는 각각의 경우; 화학식 q-7, q-9, q-12, q-13, q-14, q-15, q-16 및 q-17에 대해서는 1 또는 2 개의 경우; 그리고 화학식 q-8에 대해서는 1, 2, 3 또는 4 개의 경우가 그러하다. 그러나 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 비 수소기인데, 예를 들어 화학식 q-10에 대해서는 각각의 경우; 화학식 q-7, q-9, q-12, q-13, q-14, q-15, q-16 및 q-17에 대해서는 1 또는 2 개의 경우; 그리고 화학식 q-8에 대해서는 1, 2, 3 또는 4 개의 경우가 그러하다. 예를 들어, 특정 구현예들에서, R^D 각각의 경우는 비 수소기이다.

[0437] 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리, 예를 들어 선택적으로 치환된 C_{3-6} 탄소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 C_3 탄소환 고리, 선택적으로 치환된 C_4 탄소환 고리, 선택적으로 치환된 C_5 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 C_6 탄소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기들은 결합하여 비치환 탄소환 고리를 형성한다. 그러나 특정 구현예들에서, R^D기들은 결합하여, 예를 들어 1 개 이상의 알킬기들로 치환된 치환 탄소환 고리를 형성한다.

[0438] 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 복소환 고리, 예를 들어 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 이종 원자 1 개 또는 2 개를 포함하는 선택적 치환 3 원 내지 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 3 원 복소환 고리, 선택적으로 치환된 4 원 복소환 고리, 선택적으로 치환된 5 원 복소환 고리 또는 선택적으로 치환된 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기들은 결합하여 비치환 복소환 고리를 형성한다. 그러나 특정 구현예들에서, R^D기들은 결합하여, 1 개 이상의 알킬기로 치환된 치환 복소환 고리를 형성한다.

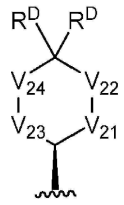
[0439] 특정 구현예들에서, R^N기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 복소환 고리, 예를 들어 선택적으로 치환된 3 원 내지 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^N기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 5 원 복소환

고리 또는 선택적으로 치환된 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^N기들은 결합하여 비치환 복소환 고리를 형성한다. 그러나 특정 구현예들에서, R^N기들은 결합하여, 예를 들어 1 개 이상의 알킬기로 치환된 치환 복소환 고리를 형성한다.

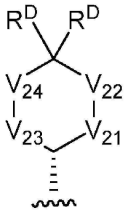
[0440] 특정 구현예들에서, 하나의 R^N기와 하나의 R^D기(예를 들어, R^N기가 결합되어 있는 N 원자와 R^D기가 동일한 탄소 원자에 결합되어 있는 경우)는 결합되어 선택적으로 치환된 복소환 고리, 예를 들어 선택적으로 치환된 3 원 내지 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, 하나의 R^N기와 하나의 R^D기는 결합하여 선택적으로 치환된 5 원 복소환 고리 또는 선택적으로 치환된 6 원 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, 하나의 R^N기와 하나의 R^D기는 결합하여 비치환 복소환 고리를 형성한다. 그러나 특정 구현예들에서, 하나의 R^N기와 하나의 R^D기는 결합하여, 예를 들어 1 개 이상의 알킬기로 치환된 치환 복소환 고리를 형성한다.

[0441] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-18 내지 q-31의 것이다:

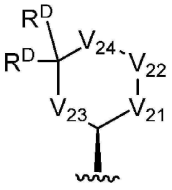
[0442] [화학식 q-18]

[0443] 

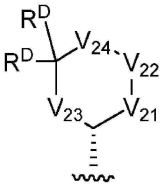
[0444] [화학식 q-19]

[0445] 

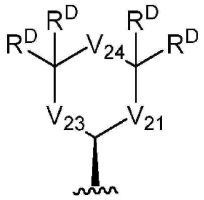
[0446] [화학식 q-20]

[0447] 

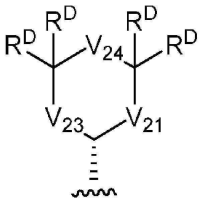
[0448] [화학식 q-21]

[0449] 

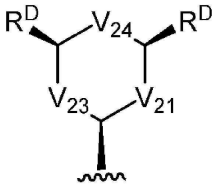
[0450] [화학식 q-22]

[0451] 

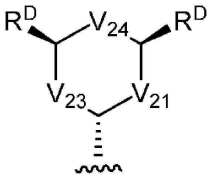
[0452] [화학식 q-23]

[0453] 

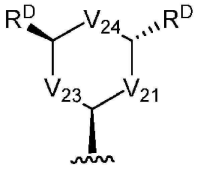
[0454] [화학식 q-24]

[0455] 

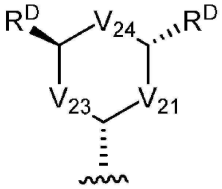
[0456] [화학식 q-25]

[0457] 

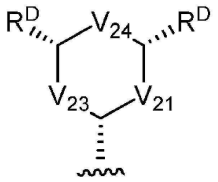
[0458] [화학식 q-26]

[0459] 

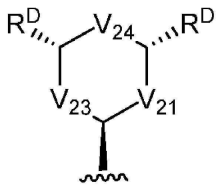
[0460] [화학식 q-27]

[0461] 

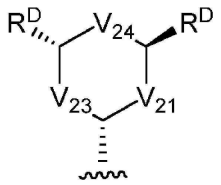
[0462] [화학식 q-28]

[0463] 

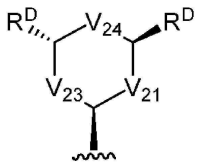
[0464] [화학식 q-29]

[0465] 

[0466] [화학식 q-30]

[0467]  또는

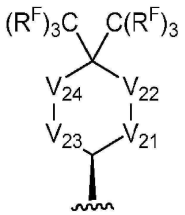
[0468] [화학식 q-31]

[0469] 

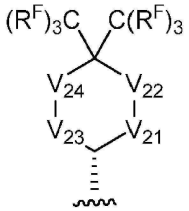
[0470] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{D}는 본원에 정의되어 있음)

[0471] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-32 내지 q-45의 것이다:

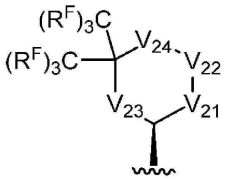
[0472] [화학식 q-32]

[0473] 

[0474] [화학식 q-33]

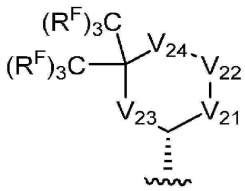
[0475] 

[0476] [화학식 q-34]



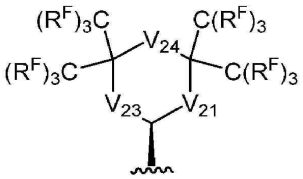
[0477]

[0478] [화학식 q-35]



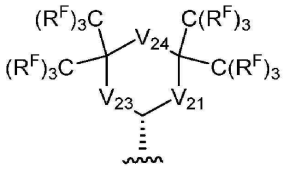
[0479]

[0480] [화학식 q-36]



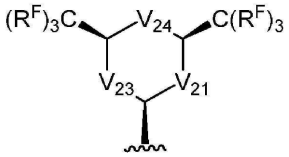
[0481]

[0482] [화학식 q-37]



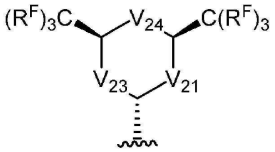
[0483]

[0484] [화학식 q-38]



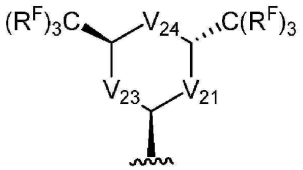
[0485]

[0486] [화학식 q-39]



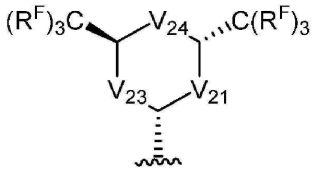
[0487]

[0488] [화학식 q-40]

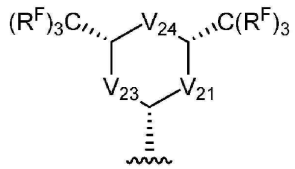


[0489]

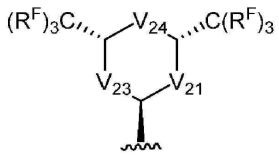
[0490] [화학식 q-41]

[0491] 

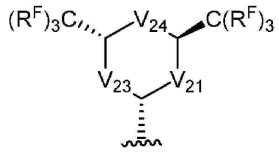
[0492] [화학식 q-42]

[0493] 

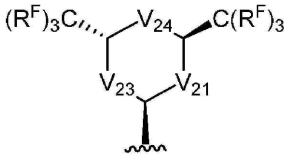
[0494] [화학식 q-43]

[0495] 

[0496] [화학식 q-44]

[0497]  또는

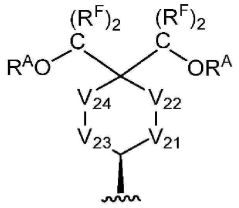
[0498] [화학식 q-45]

[0499] 

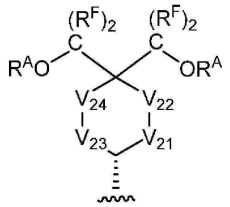
[0500] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0501] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-46 내지 q-49의 것이다:

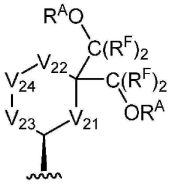
[0502] [화학식 q-46]

[0503] 

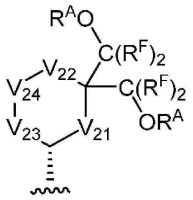
[0504] [화학식 q-47]

[0505] 

[0506] [화학식 q-48]

[0507]  또는

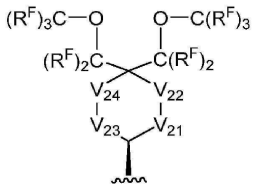
[0508] [화학식 q-49]

[0509] 

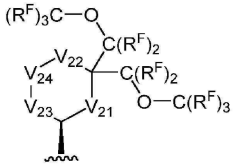
[0510] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{A} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0511] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-50 내지 q-57의 것이다:

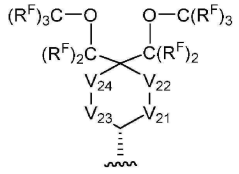
[0512] [화학식 q-50]

[0513] 

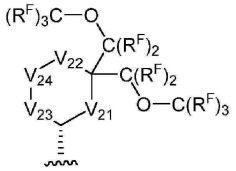
[0514] [화학식 q-51]

[0515] 

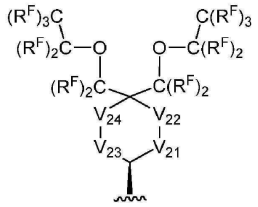
[0516] [화학식 q-52]

[0517] 

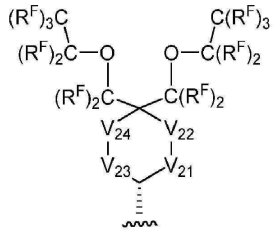
[0518] [화학식 q-53]

[0519] 

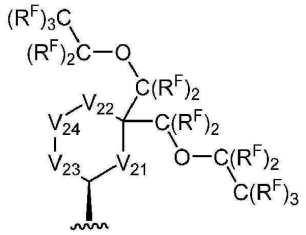
[0520] [화학식 q-54]

[0521] 

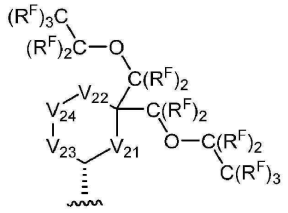
[0522] [화학식 q-55]

[0523] 

[0524] [화학식 q-56]

[0525]  또는

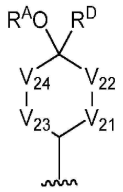
[0526] [화학식 q-57]

[0527] 

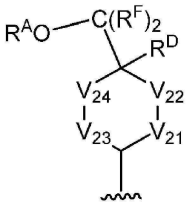
[0528] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0529] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-58 내지 q-72의 것이다:

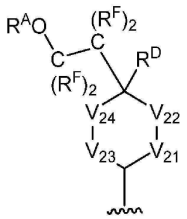
[0530] [화학식 q-58]

[0531] 

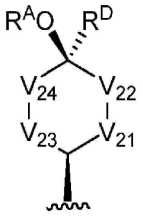
[0532] [화학식 q-59]

[0533] 

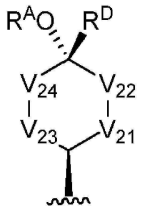
[0534] [화학식 q-60]

[0535] 

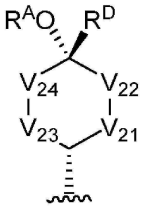
[0536] [화학식 q-61]

[0537] 

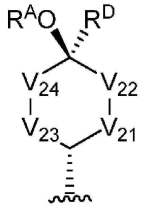
[0538] [화학식 q-62]

[0539] 

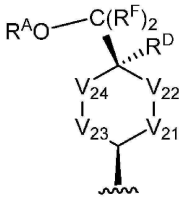
[0540] [화학식 q-63]

[0541] 

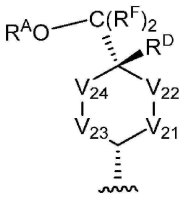
[0542] [화학식 q-64]

[0543] 

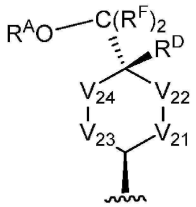
[0544] [화학식 q-65]

[0545] 

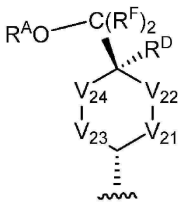
[0546] [화학식 q-66]

[0547] 

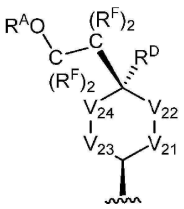
[0548] [화학식 q-67]

[0549] 

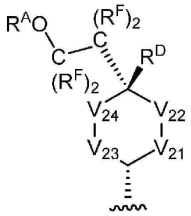
[0550] [화학식 q-68]

[0551] 

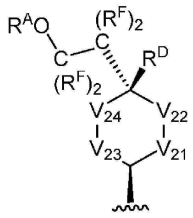
[0552] [화학식 q-69]

[0553] 

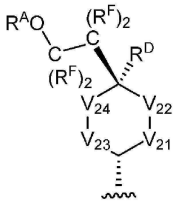
[0554] [화학식 q-70]

[0555] 

[0556] [화학식 q-71]

[0557]  또는

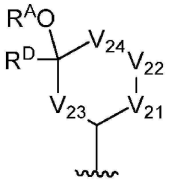
[0558] [화학식 q-72]

[0559] 

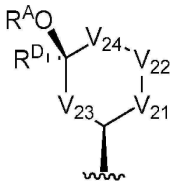
[0560] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{A}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0561] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-73 및 q-76 내지 q-79의 것이다:

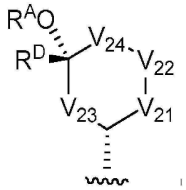
[0562] [화학식 q-73]

[0563] 

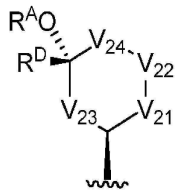
[0564] [화학식 q-76]

[0565] 

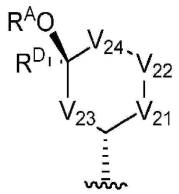
[0566] [화학식 q-77]

[0567] 

[0568] [화학식 q-78]

[0569]  또는

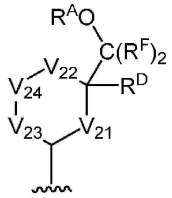
[0570] [화학식 q-79]

[0571] 

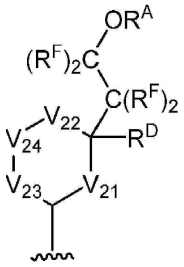
[0572] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{A}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0573] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-74, q-75 및 q-80 내지 q-87의 것이다:

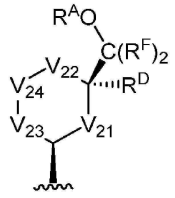
[0574] [화학식 q-74]

[0575] 

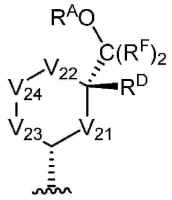
[0576] [화학식 q-75]

[0577] 

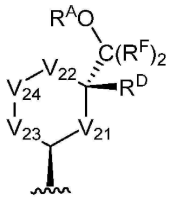
[0578] [화학식 q-80]

[0579] 

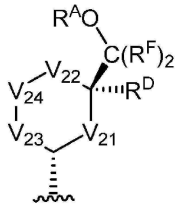
[0580] [화학식 q-81]

[0581] 

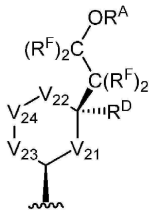
[0582] [화학식 q-82]

[0583] 

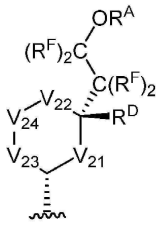
[0584] [화학식 q-83]

[0585] 

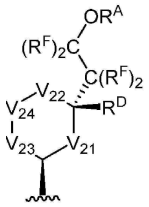
[0586] [화학식 q-84]

[0587] 

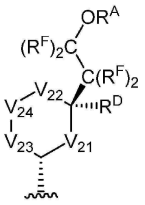
[0588] [화학식 q-85]

[0589] 

[0590] [화학식 q-86]

[0591]  또는

[0592] [화학식 q-87]

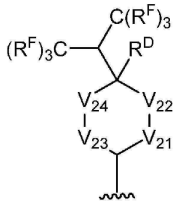


[0593]

[0594] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{A}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

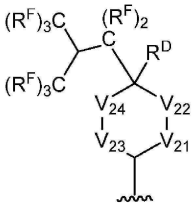
[0595] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-88 내지 q-102의 것이다:

[0596] [화학식 q-88]



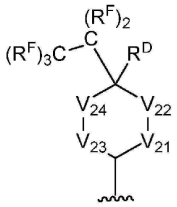
[0597]

[0598] [화학식 q-89]



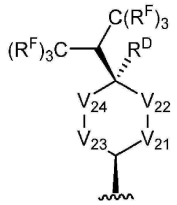
[0599]

[0600] [화학식 q-90]



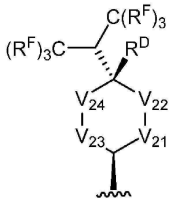
[0601]

[0602] [화학식 q-91]



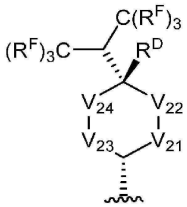
[0603]

[0604] [화학식 q-92]



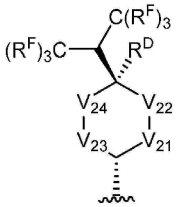
[0605]

[0606] [화학식 q-93]



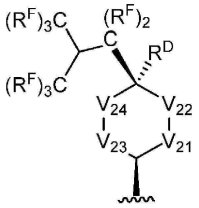
[0607]

[0608] [화학식 q-94]



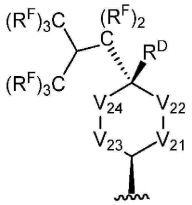
[0609]

[0610] [화학식 q-95]



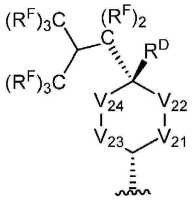
[0611]

[0612] [화학식 q-96]



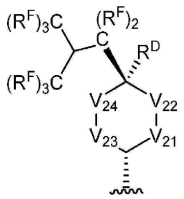
[0613]

[0614] [화학식 q-97]

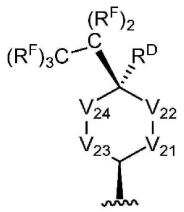


[0615]

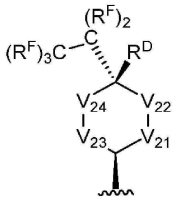
[0616] [화학식 q-98]

[0617] 

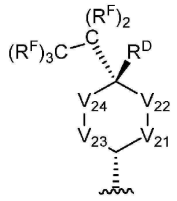
[0618] [화학식 q-99]

[0619] 

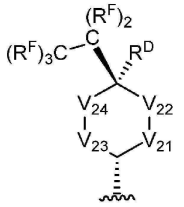
[0620] [화학식 q-100]

[0621] 

[0622] [화학식 q-101]

[0623]  또는

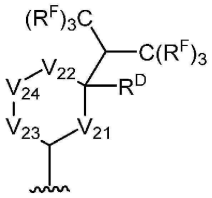
[0624] [화학식 q-102]

[0625] 

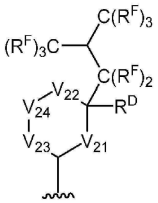
[0626] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0627] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-103 내지 q-117의 것이다:

[0628] [화학식 q-103]

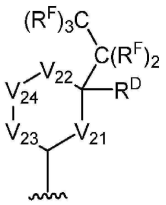
[0629] 

[0630] [화학식 q-104]



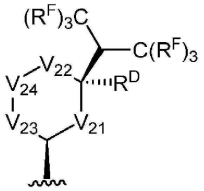
[0631]

[0632] [화학식 q-105]



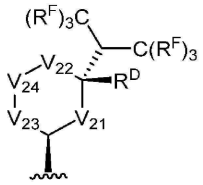
[0633]

[0634] [화학식 q-106]



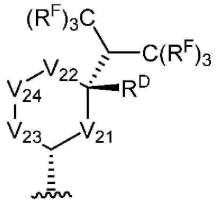
[0635]

[0636] [화학식 q-107]



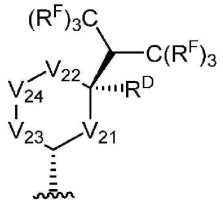
[0637]

[0638] [화학식 q-108]



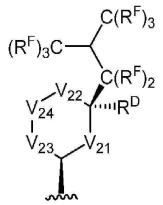
[0639]

[0640] [화학식 q-109]



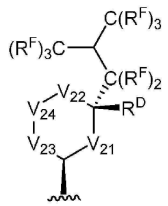
[0641]

[0642] [화학식 q-110]



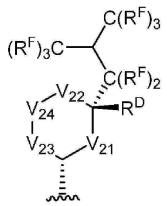
[0643]

[0644] [화학식 q-111]



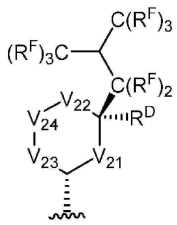
[0645]

[0646] [화학식 q-112]



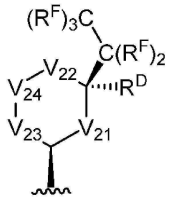
[0647]

[0648] [화학식 q-113]



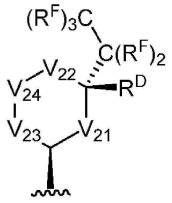
[0649]

[0650] [화학식 q-114]



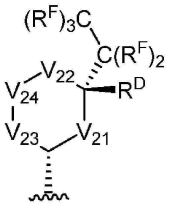
[0651]

[0652] [화학식 q-115]

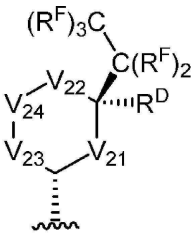


[0653]

[0654] [화학식 q-116]

[0655]  또는

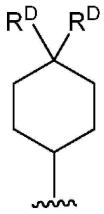
[0656] [화학식 q-117]

[0657] 

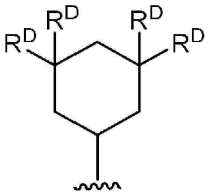
[0658] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0659] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^{W} 또는 R^{4})는 하기 화학식 q-7a 내지 q-17a의 것이다:

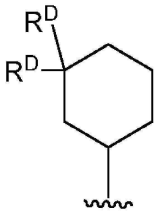
[0660] [화학식 q-7a]

[0661] 

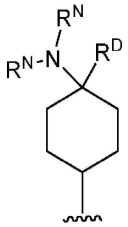
[0662] [화학식 q-8a]

[0663] 

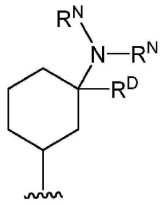
[0664] [화학식 q-9a]

[0665] 

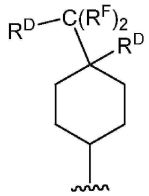
[0666] [화학식 q-10a]

[0667] 

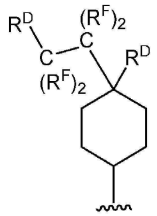
[0668] [화학식 q-11a]

[0669] 

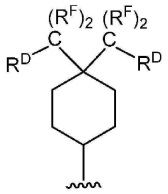
[0670] [화학식 q-12a]

[0671] 

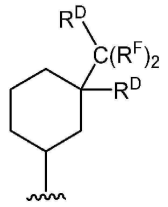
[0672] [화학식 q-13a]

[0673] 

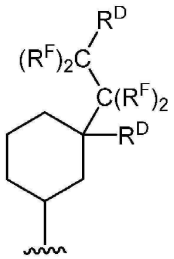
[0674] [화학식 q-14a]

[0675] 

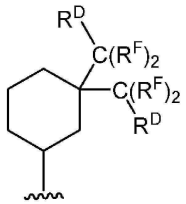
[0676] [화학식 q-15a]

[0677] 

[0678] [화학식 q-16a]

[0679]  또는

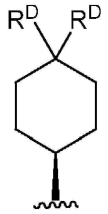
[0680] [화학식 q-17a]

[0681] 

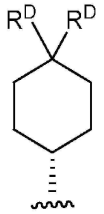
[0682] (상기 식 중, R^D, R^N 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0683] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-18a 내지 q-31a의 것이다:

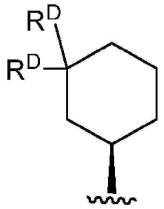
[0684] [화학식 q-18a]

[0685] 

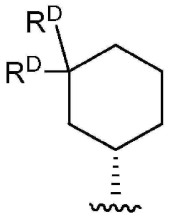
[0686] [화학식 q-19a]

[0687] 

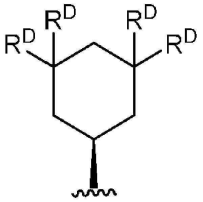
[0688] [화학식 q-20a]

[0689] 

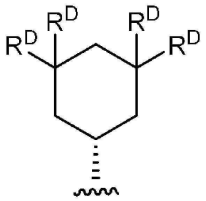
[0690] [화학식 q-21a]

[0691] 

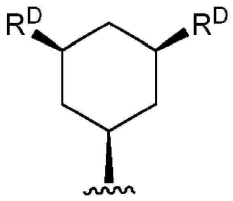
[0692] [화학식 q-22a]

[0693] 

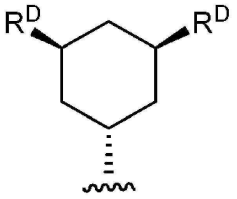
[0694] [화학식 q-23a]

[0695] 

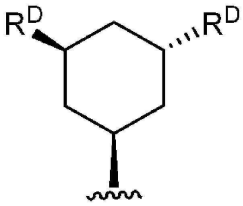
[0696] [화학식 q-24a]

[0697] 

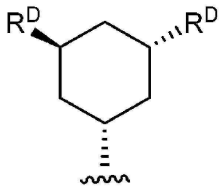
[0698] [화학식 q-25a]

[0699] 

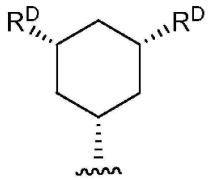
[0700] [화학식 q-26a]

[0701] 

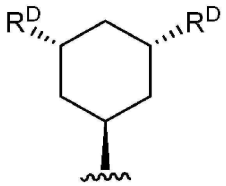
[0702] [화학식 q-27a]

[0703] 

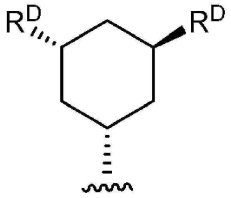
[0704] [화학식 q-28a]

[0705] 

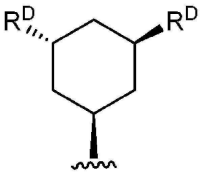
[0706] [화학식 q-29a]

[0707] 

[0708] [화학식 q-30a]

[0709]  또는

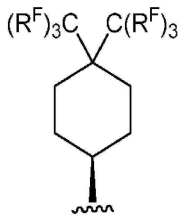
[0710] [화학식 q-31a]

[0711] 

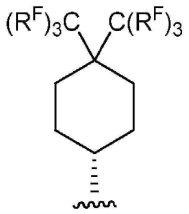
[0712] (상기 식 중, R^D는 본원에 정의되어 있음)

[0713] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-32a 내지 q-45a의 것이다:

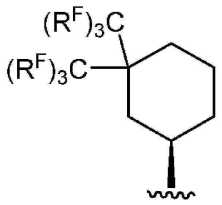
[0714] [화학식 q-32a]

[0715] 

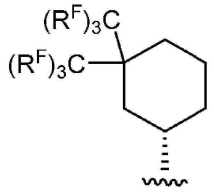
[0716] [화학식 q-33a]

[0717] 

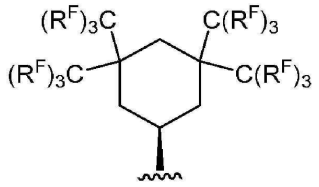
[0718] [화학식 q-34a]

[0719] 

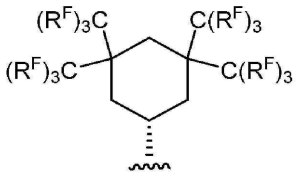
[0720] [화학식 q-35a]

[0721] 

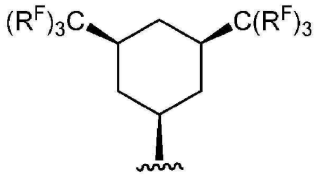
[0722] [화학식 q-36a]

[0723] 

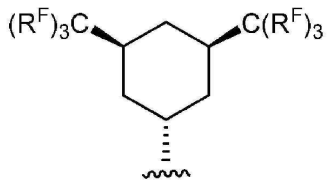
[0724] [화학식 q-37a]

[0725] 

[0726] [화학식 q-38a]

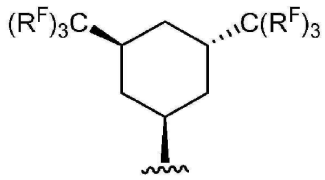
[0727] 

[0728] [화학식 q-39a]



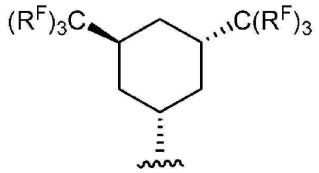
[0729]

[0730] [화학식 q-40a]



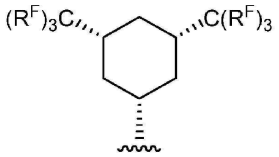
[0731]

[0732] [화학식 q-41a]



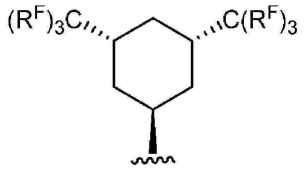
[0733]

[0734] [화학식 q-42a]



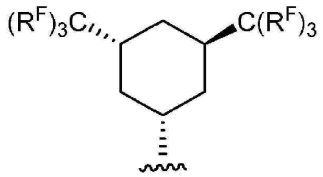
[0735]

[0736] [화학식 q-43a]



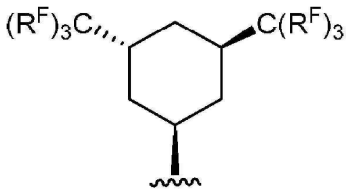
[0737]

[0738] [화학식 q-44a]



[0739] 또는

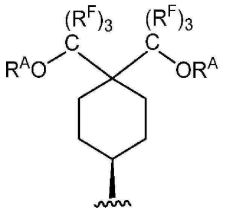
[0740] [화학식 q-45a]

[0741] 

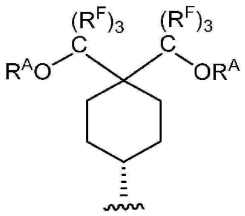
[0742] (상기 식 중, R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0743] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-46a 내지 q-49a의 것이다:

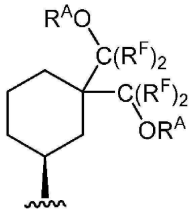
[0744] [화학식 q-46a]

[0745] 

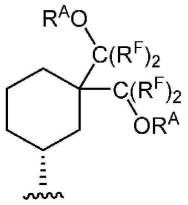
[0746] [화학식 q-47a]

[0747] 

[0748] [화학식 q-48a]

[0749]  또는

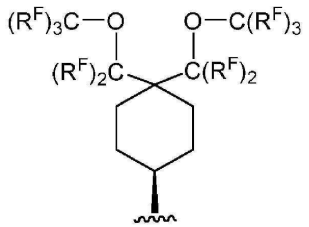
[0750] [화학식 q-49a]

[0751] 

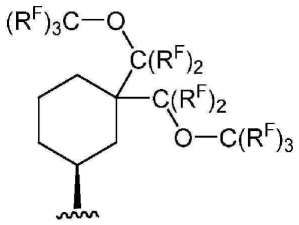
[0752] (상기 식 중, R^A 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0753] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-50a 내지 q-57a의 것이다:

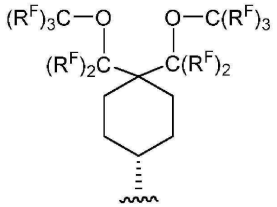
[0754] [화학식 q-50a]

[0755] 

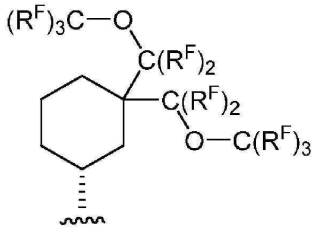
[0756] [화학식 q-51a]

[0757] 

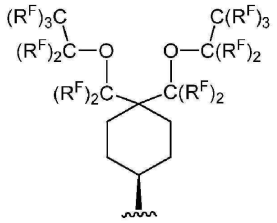
[0758] [화학식 q-52a]

[0759] 

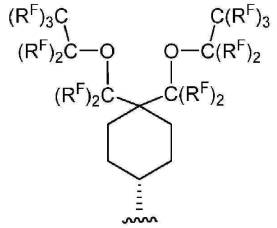
[0760] [화학식 q-53a]

[0761] 

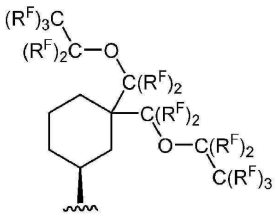
[0762] [화학식 q-54a]

[0763] 

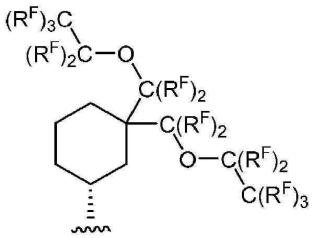
[0764] [화학식 q-55a]

[0765] 

[0766] [화학식 q-56a]

[0767]  또는

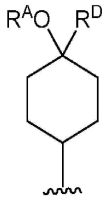
[0768] [화학식 q-57a]

[0769] 

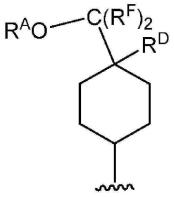
[0770] (상기 식 중, R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0771] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-58a 내지 q-72a의 것이다:

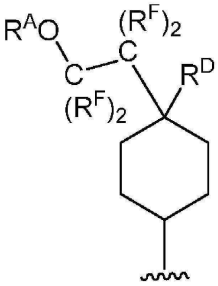
[0772] [화학식 q-58a]

[0773] 

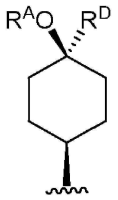
[0774] [화학식 q-59a]

[0775] 

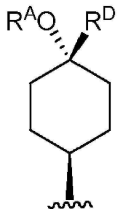
[0776] [화학식 q-60a]

[0777] 

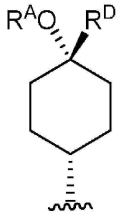
[0778] [화학식 q-61a]

[0779] 

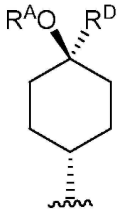
[0780] [화학식 q-62a]

[0781] 

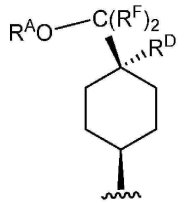
[0782] [화학식 q-63a]

[0783] 

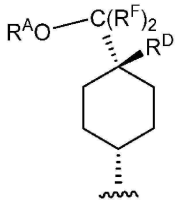
[0784] [화학식 q-64a]

[0785] 

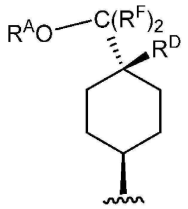
[0786] [화학식 q-65a]

[0787] 

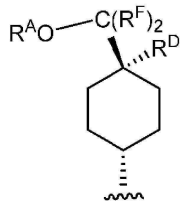
[0788] [화학식 q-66a]

[0789] 

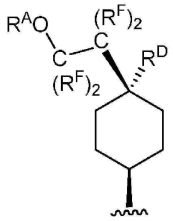
[0790] [화학식 q-67a]

[0791] 

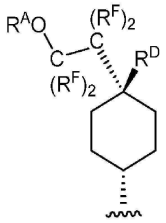
[0792] [화학식 q-68a]

[0793] 

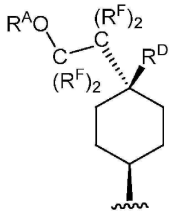
[0794] [화학식 q-69a]

[0795] 

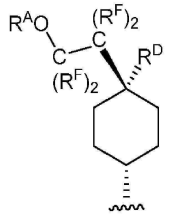
[0796] [화학식 q-70a]

[0797] 

[0798] [화학식 q-71a]

[0799]  또는

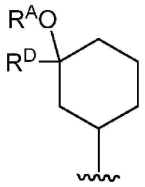
[0800] [화학식 q-72a]

[0801] 

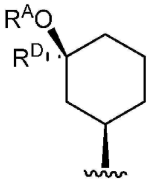
[0802] (상기 식 중, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0803] 특정 구현예들에서, R^W(또는 고리 A) 또는 R^4는 하기 화학식 q-73a 및 q-76a 내지 q-79a의 것이다:

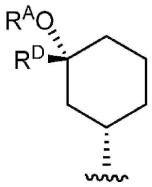
[0804] [화학식 q-73a]

[0805] 

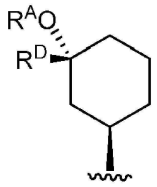
[0806] [화학식 q-76a]

[0807] 

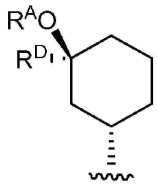
[0808] [화학식 q-77a]

[0809] 

[0810] [화학식 q-78a]

[0811]  또는

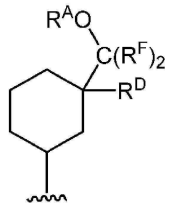
[0812] [화학식 q-79a]

[0813] 

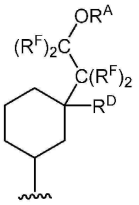
[0814] (상기 식 중, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0815] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-74a, q-75a 및 q-80a 내지 q-87a의 것이다:

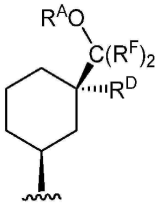
[0816] [화학식 q-74a]

[0817] 

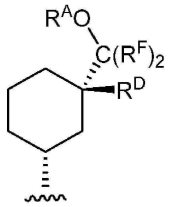
[0818] [화학식 q-75a]

[0819] 

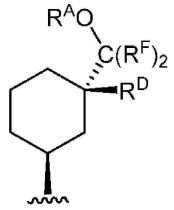
[0820] [화학식 q-80a]

[0821] 

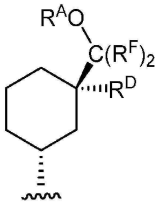
[0822] [화학식 q-81a]

[0823] 

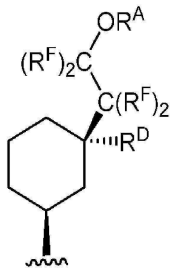
[0824] [화학식 q-82a]

[0825] 

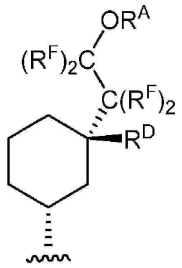
[0826] [화학식 q-83a]

[0827] 

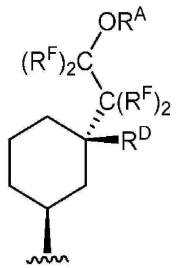
[0828] [화학식 q-84a]

[0829] 

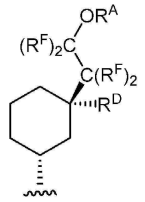
[0830] [화학식 q-85a]

[0831] 

[0832] [화학식 q-86a]

[0833]  또는

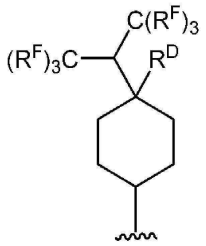
[0834] [화학식 q-87a]

[0835] 

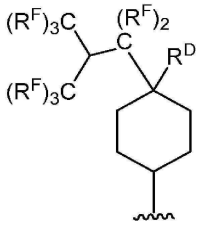
[0836] (상기 식 중, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0837] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-88a 내지 q-102a의 것이다:

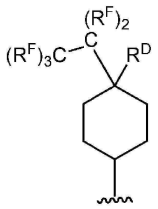
[0838] [화학식 q-88a]

[0839] 

[0840] [화학식 q-89a]

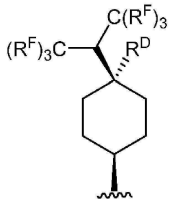
[0841] 

[0842] [화학식 q-90a]



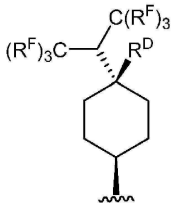
[0843]

[0844] [화학식 q-91a]



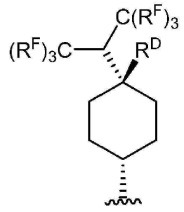
[0845]

[0846] [화학식 q-92a]



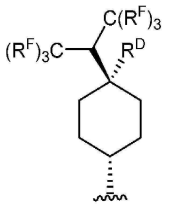
[0847]

[0848] [화학식 q-93a]



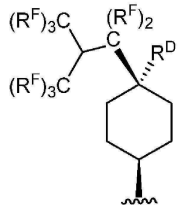
[0849]

[0850] [화학식 q-94a]



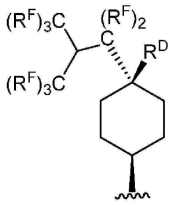
[0851]

[0852] [화학식 q-95a]

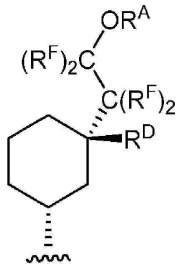


[0853]

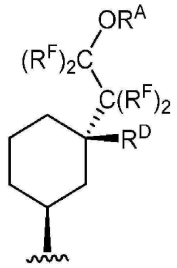
[0854] [화학식 q-96a]

[0855] 

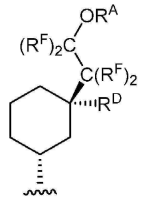
[0856] [화학식 q-85a]

[0857] 

[0858] [화학식 q-86a]

[0859]  또는

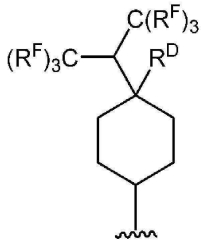
[0860] [화학식 q-87a]

[0861] 

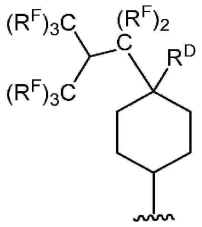
[0862] (상기 식 중, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0863] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-88a 내지 q-102a의 것이다:

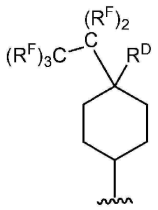
[0864] [화학식 q-88a]

[0865] 

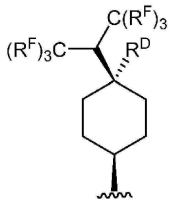
[0866] [화학식 q-89a]

[0867] 

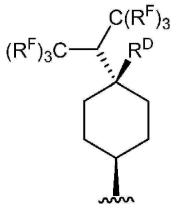
[0868] [화학식 q-90a]

[0869] 

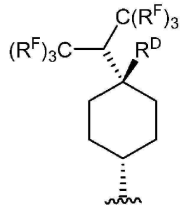
[0870] [화학식 q-91a]

[0871] 

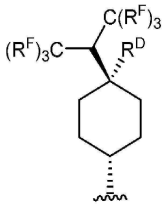
[0872] [화학식 q-92a]

[0873] 

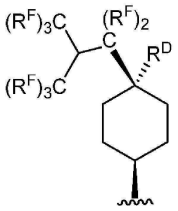
[0874] [화학식 q-93a]

[0875] 

[0876] [화학식 q-94a]

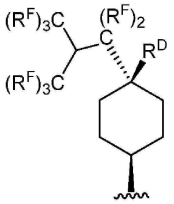
[0877] 

[0878] [화학식 q-95a]



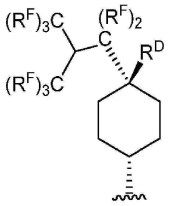
[0879]

[0880] [화학식 q-96a]



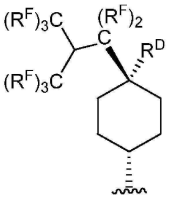
[0881]

[0882] [화학식 q-97a]



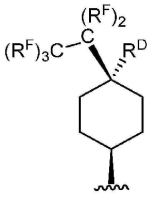
[0883]

[0884] [화학식 q-98a]



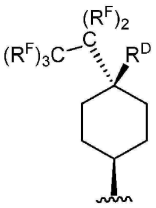
[0885]

[0886] [화학식 q-99a]



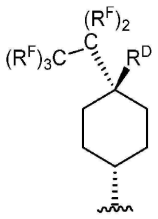
[0887]

[0888] [화학식 q-100a]

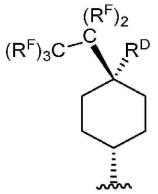


[0889]

[0890] [화학식 q-101a]

[0891]  또는

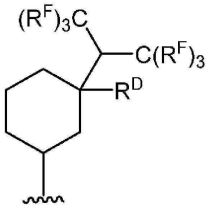
[0892] [화학식 q-102a]

[0893] 

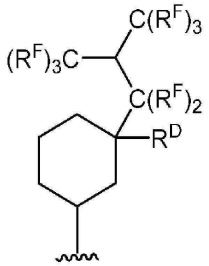
[0894] (상기 식 중, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[0895] 특정 구현예들에서, 고리 A(R^W 또는 R^4)는 하기 화학식 q-103a 내지 q-117a의 것이다:

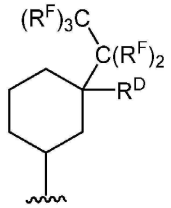
[0896] [화학식 q-103a]

[0897] 

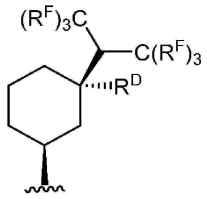
[0898] [화학식 q-104a]

[0899] 

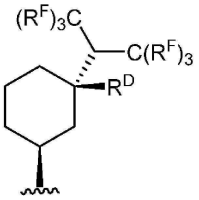
[0900] [화학식 q-105a]

[0901] 

[0902] [화학식 q-106a]

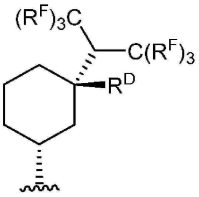
[0903] 

[0904] [화학식 q-107a]



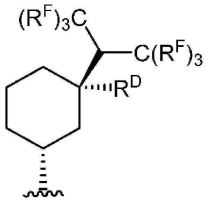
[0905]

[0906] [화학식 q-108a]



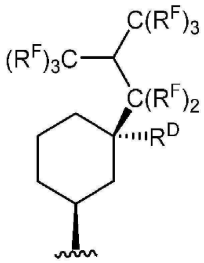
[0907]

[0908] [화학식 q-109a]



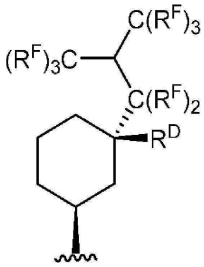
[0909]

[0910] [화학식 q-110a]



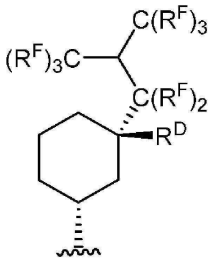
[0911]

[0912] [화학식 q-111a]

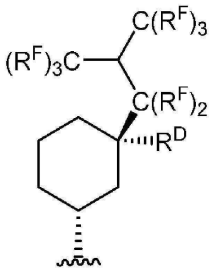


[0913]

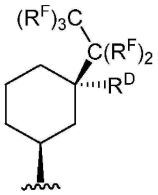
[0914] [화학식 q-112a]

[0915] 

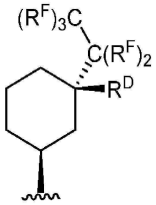
[0916] [화학식 q-113a]

[0917] 

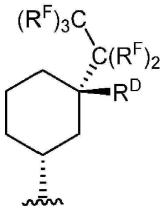
[0918] [화학식 q-114a]

[0919] 

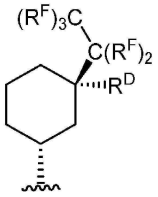
[0920] [화학식 q-115a]

[0921] 

[0922] [화학식 q-116a]

[0923]  또는

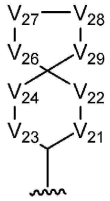
[0924] [화학식 q-117a]

[0925] 

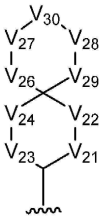
[0926] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{D} 및 R^{F}는 본원에 정의되어 있음)

[0927] 예를 들어 R^{D}기 2 개가 결합되어 C_{5-6} 원 탄소환 고리 또는 5 원 내지 6 원 복소환 고리를 형성하는 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-1 및 r-2의 것이고, 화학식 q-9는 하기 화학식 r-3 및 r-4의 것이며,

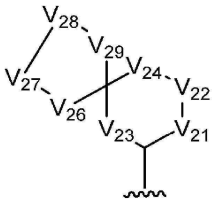
[0928] [화학식 r-1]

[0929]  및

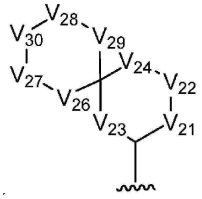
[0930] [화학식 r-2]

[0931] 

[0932] [화학식 r-3]

[0933]  및

[0934] [화학식 r-4]

[0935] 

[0936] 상기 식 중,

[0937] V^{21}, V^{22}, V^{23} 및 V^{24}는 본원에 정의된 바와 같고;

[0938] V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29} 및 V^{30}은 원자가가 허용되는대로 각각 독립적으로 O, S, NR^{Na}, C=O 또는 $C(R^{E})_2$이되, 다만 V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29} 및 V^{30} 중 2 개 이하는 이종 원자 O, S 및 NR^{Na}이거나; 대안적으로 V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29} 및 V^{30} 중 어느 하나와 V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29} 및 V^{30} 중 다른 하나는 서로 인접하여 결합함으로써 $N=C(R^{E})$ 또는 $C(R^{E})=C(R^{E})$ 기를 형성하며;

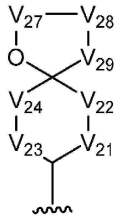
[0939] R^{E} 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{A}$, $-N(R^{B})_2$, $-SR^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-C(O)OR^{A}$, $-C(O)SR^{A}$, $-C(O)N(R^{B})_2$,

$-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$ 또는 $-SO_2N(R^B)_2$이거나; 또는 R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성하고;

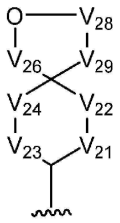
[0940] R^{Na} 각각의 경우는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)SR^A$, $-C(=O)N(R^B)_2$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-S(=O)R^A$, $-SO_2R^A$, $-SO_2N(R^B)_2$ 또는 질소 보호기이다.

[0941] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-5 내지 r-24의 것이다:

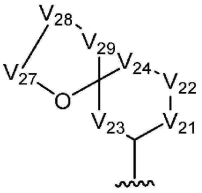
[0942] [화학식 r-5]

[0943] 

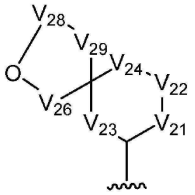
[0944] [화학식 r-6]

[0945] 

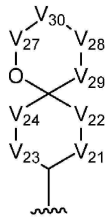
[0946] [화학식 r-7]

[0947] 

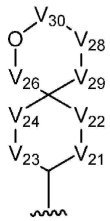
[0948] [화학식 r-8]

[0949] 

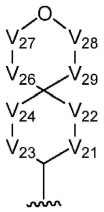
[0950] [화학식 r-9]

[0951] 

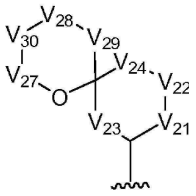
[0952] [화학식 r-10]

[0953] 

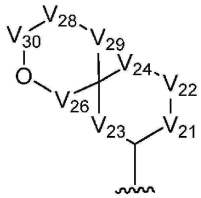
[0954] [화학식 r-11]

[0955] 

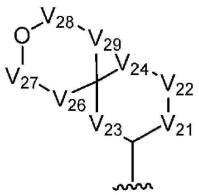
[0956] [화학식 r-12]

[0957] 

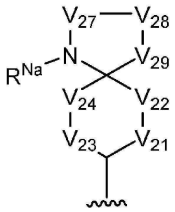
[0958] [화학식 r-13]

[0959] 

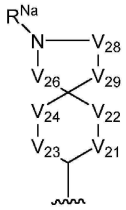
[0960] [화학식 r-14]

[0961] 

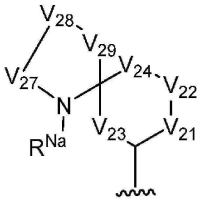
[0962] [화학식 r-15]

[0963] 

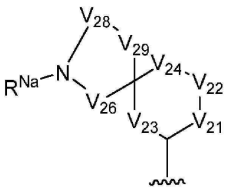
[0964] [화학식 r-16]

[0965] 

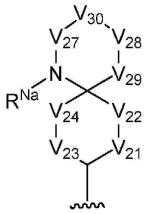
[0966] [화학식 r-17]

[0967] 

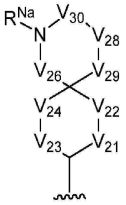
[0968] [화학식 r-18]

[0969] 

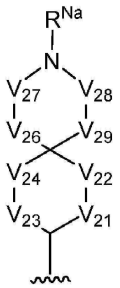
[0970] [화학식 r-19]

[0971] 

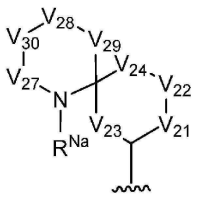
[0972] [화학식 r-20]

[0973] 

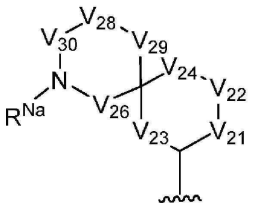
[0974] [화학식 r-21]

[0975] 

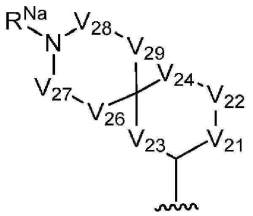
[0976] [화학식 r-22]

[0977] 

[0978] [화학식 r-23]

[0979]  또는

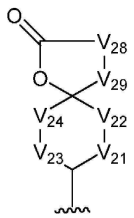
[0980] [화학식 r-24]

[0981] 

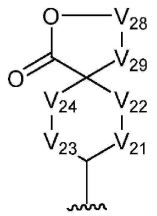
[0982] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29}, V^{30} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있음)

[0983] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-25 내지 r-44의 것이다:

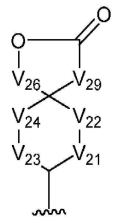
[0984] [화학식 r-25]

[0985] 

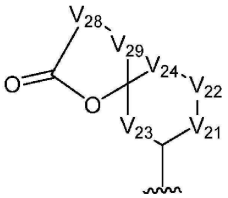
[0986] [화학식 r-26]

[0987] 

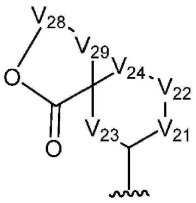
[0988] [화학식 r-27]

[0989] 

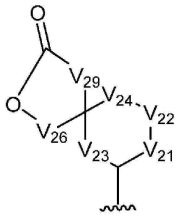
[0990] [화학식 r-28]

[0991] 

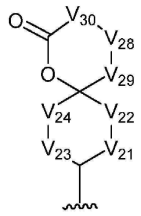
[0992] [화학식 r-29]

[0993] 

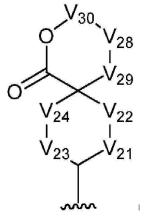
[0994] [화학식 r-30]

[0995] 

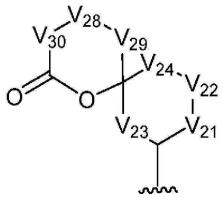
[0996] [화학식 r-31]

[0997] 

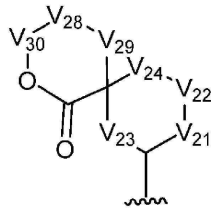
[0998] [화학식 r-32]

[0999] 

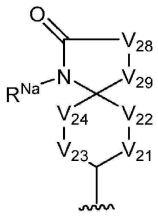
[1000] [화학식 r-33]

[1001] 

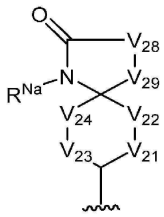
[1002] [화학식 r-34]

[1003] 

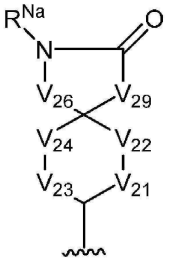
[1004] [화학식 r-35]

[1005] 

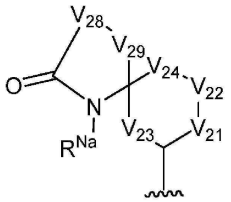
[1006] [화학식 r-36]

[1007] 

[1008] [화학식 r-37]

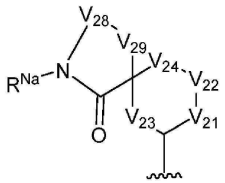
[1009] 

[1010] [화학식 r-38]



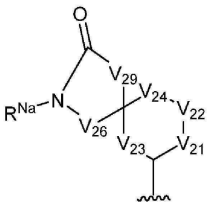
[1011]

[1012] [화학식 r-39]



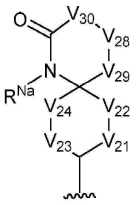
[1013]

[1014] [화학식 r-40]



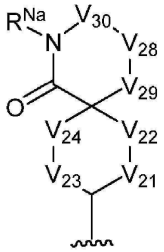
[1015]

[1016] [화학식 r-41]



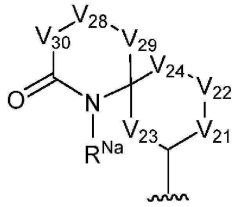
[1017]

[1018] [화학식 r-42]



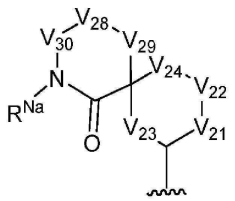
[1019]

[1020] [화학식 r-43]



[1021] 또는

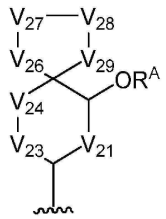
[1022] [화학식 r-44]

[1023] 

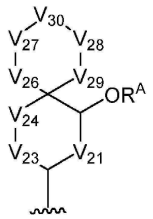
[1024] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29}, V^{30} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있음)

[1025] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-45 내지 r-68의 것이다:

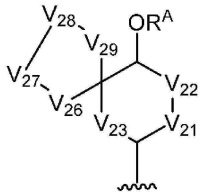
[1026] [화학식 r-45]

[1027] 

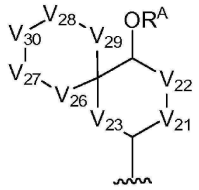
[1028] [화학식 r-46]

[1029] 

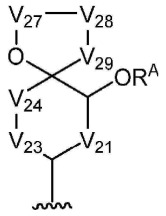
[1030] [화학식 r-47]

[1031] 

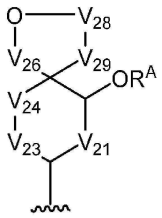
[1032] [화학식 r-48]

[1033] 

[1034] [화학식 r-49]

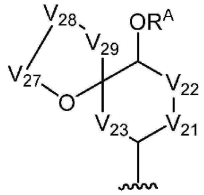
[1035] 

[1036] [화학식 r-50]



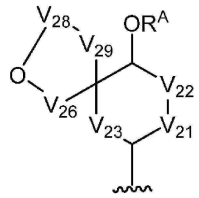
[1037]

[1038] [화학식 r-51]



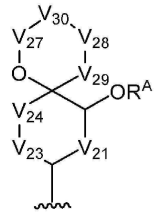
[1039]

[1040] [화학식 r-52]



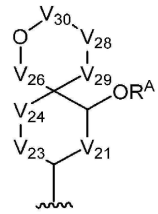
[1041]

[1042] [화학식 r-53]



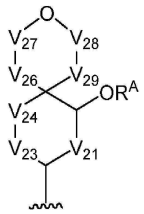
[1043]

[1044] [화학식 r-54]



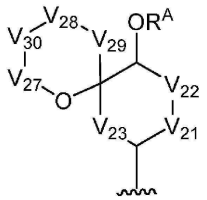
[1045]

[1046] [화학식 r-55]



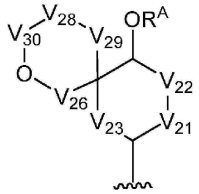
[1047]

[1048] [화학식 r-56]



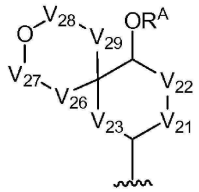
[1049]

[1050] [화학식 r-57]



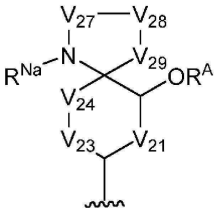
[1051]

[1052] [화학식 r-58]



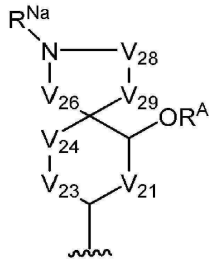
[1053]

[1054] [화학식 r-59]



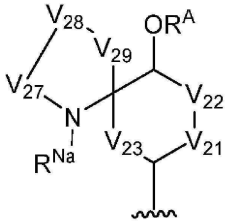
[1055]

[1056] [화학식 r-60]



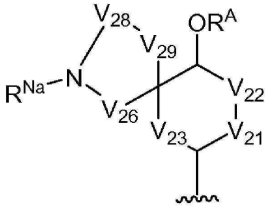
[1057]

[1058] [화학식 r-61]



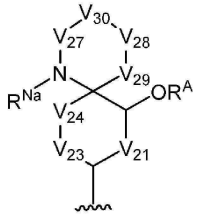
[1059]

[1060] [화학식 r-62]



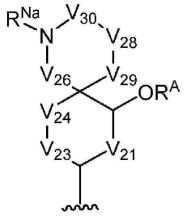
[1061]

[1062] [화학식 r-63]



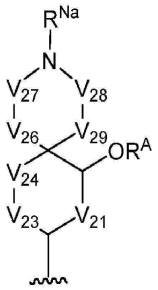
[1063]

[1064] [화학식 r-64]



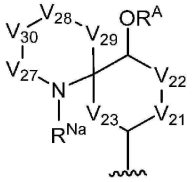
[1065]

[1066] [화학식 r-65]



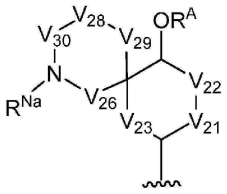
[1067]

[1068] [화학식 r-66]



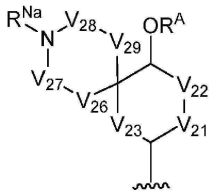
[1069]

[1070] [화학식 r-67]



[1071] 또는

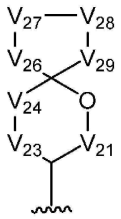
[1072] [화학식 r-68]

[1073] 

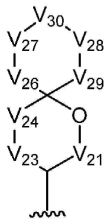
[1074] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29}, V^{30}, R^{Na} 및 R^{A}는 본원에 정의되어 있음)

[1075] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-69 내지 r-76의 것이다:

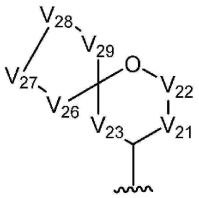
[1076] [화학식 r-69]

[1077] 

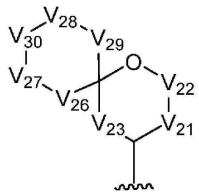
[1078] [화학식 r-70]

[1079] 

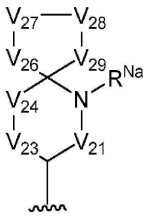
[1080] [화학식 r-71]

[1081] 

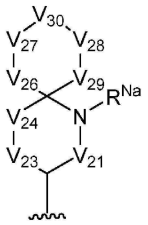
[1082] [화학식 r-72]

[1083] 

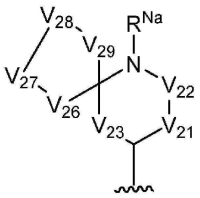
[1084] [화학식 r-73]

[1085] 

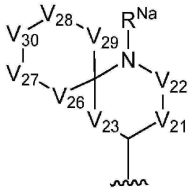
[1086] [화학식 r-74]

[1087] 

[1088] [화학식 r-75]

[1089]  또는

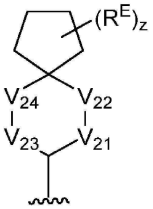
[1090] [화학식 r-76]

[1091] 

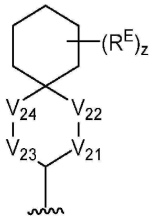
[1092] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, V^{26}, V^{27}, V^{28}, V^{29}, V^{30} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있음)

[1093] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-77 내지 r-99의 것이다:

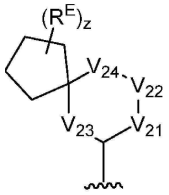
[1094] [화학식 r-77]

[1095] 

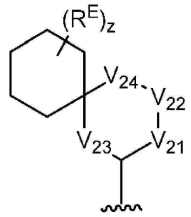
[1096] [화학식 r-78]

[1097] 

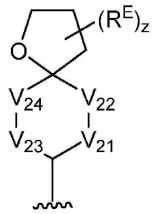
[1098] [화학식 r-79]

[1099] 

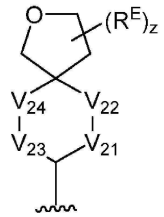
[1100] [화학식 r-80]

[1101] 

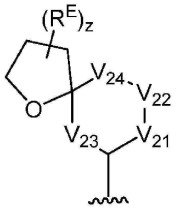
[1102] [화학식 r-81]

[1103] 

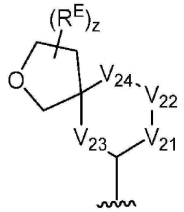
[1104] [화학식 r-82]

[1105] 

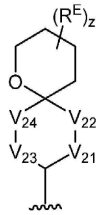
[1106] [화학식 r-83]

[1107] 

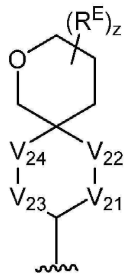
[1108] [화학식 r-84]

[1109] 

[1110] [화학식 r-85]

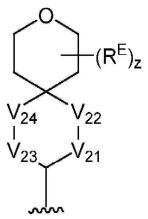
[1111] 

[1112] [화학식 r-86]



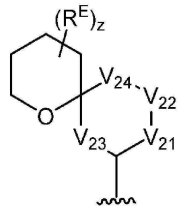
[1113]

[1114] [화학식 r-87]



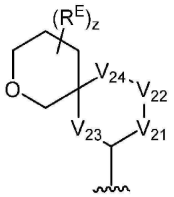
[1115]

[1116] [화학식 r-88]



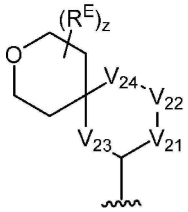
[1117]

[1118] [화학식 r-89]



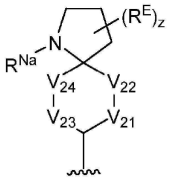
[1119]

[1120] [화학식 r-90]



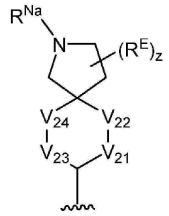
[1121]

[1122] [화학식 r-91]



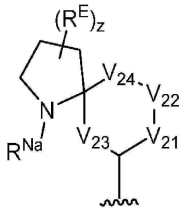
[1123]

[1124] [화학식 r-91]



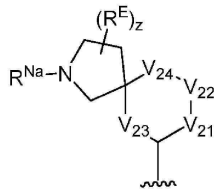
[1125]

[1126] [화학식 r-92]



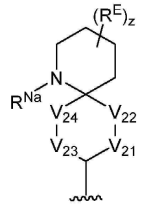
[1127]

[1128] [화학식 r-93]



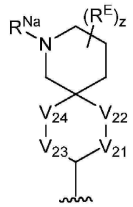
[1129]

[1130] [화학식 r-94]



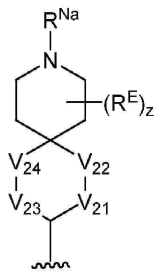
[1131]

[1132] [화학식 r-95]



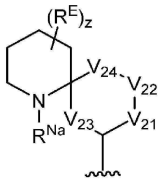
[1133]

[1134] [화학식 r-96]

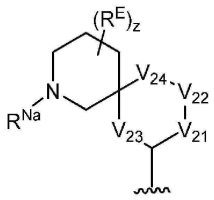


[1135]

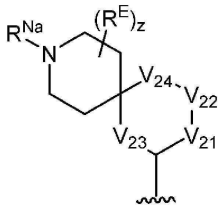
[1136] [화학식 r-97]

[1137] 

[1138] [화학식 r-98]

[1139]  또는

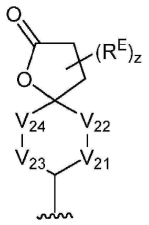
[1140] [화학식 r-99]

[1141] 

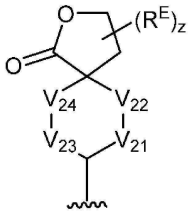
[1142] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{E} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있으며, z는 0, 1, 2, 3 또는 4임)

[1143] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7 또는 q-9는 하기 화학식 r-100 내지 r-119의 것이다:

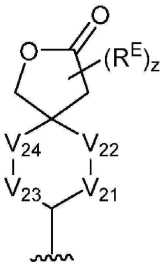
[1144] [화학식 r-100]

[1145] 

[1146] [화학식 r-101]

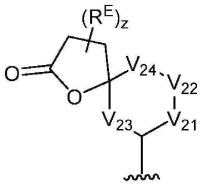
[1147] 

[1148] [화학식 r-102]



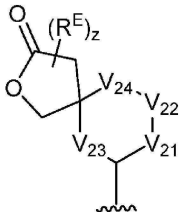
[1149]

[1150] [화학식 r-103]



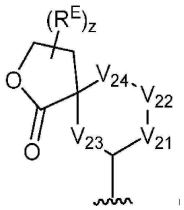
[1151]

[1152] [화학식 r-104]



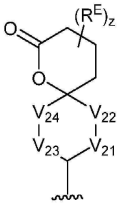
[1153]

[1154] [화학식 r-105]



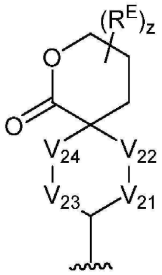
[1155]

[1156] [화학식 r-106]



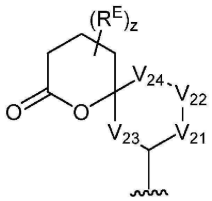
[1157]

[1158] [화학식 r-107]



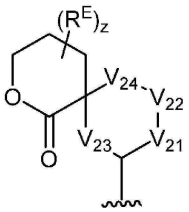
[1159]

[1160] [화학식 r-108]



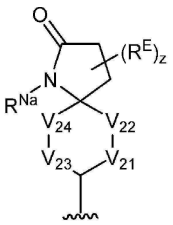
[1161]

[1162] [화학식 r-109]



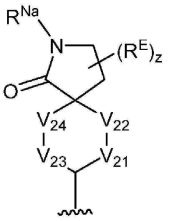
[1163]

[1164] [화학식 r-110]



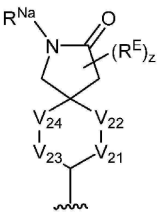
[1165]

[1166] [화학식 r-111]



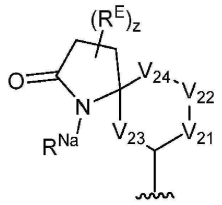
[1167]

[1168] [화학식 r-112]

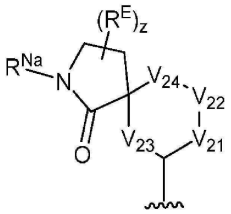


[1169]

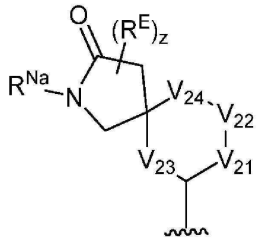
[1170] [화학식 r-113]

[1171] 

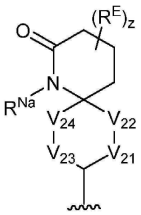
[1172] [화학식 r-114]

[1173] 

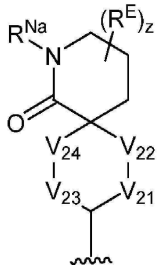
[1174] [화학식 r-115]

[1175] 

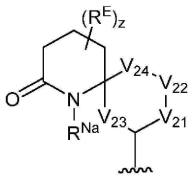
[1176] [화학식 r-116]

[1177] 

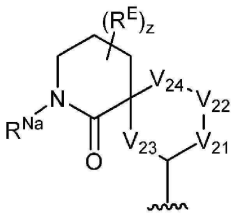
[1178] [화학식 r-117]

[1179] 

[1180] [화학식 r-118]

[1181]  또는

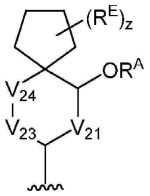
[1182] [화학식 r-119]

[1183] 

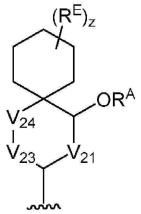
[1184] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{E} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있으며, z는 0, 1, 2, 3 또는 4임)

[1185] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-120 내지 r-143의 것이다:

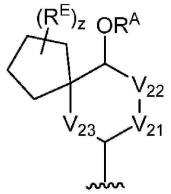
[1186] [화학식 r-120]

[1187] 

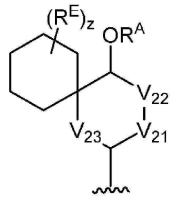
[1188] [화학식 r-121]

[1189] 

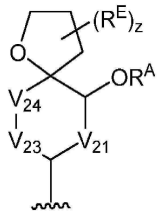
[1190] [화학식 r-122]

[1191] 

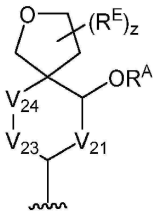
[1192] [화학식 r-123]

[1193] 

[1194] [화학식 r-124]

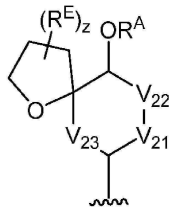
[1195] 

[1196] [화학식 r-125]



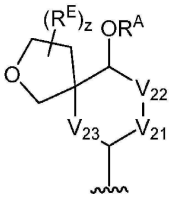
[1197]

[1198] [화학식 r-126]



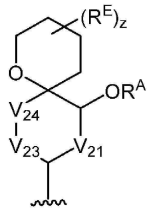
[1199]

[1200] [화학식 r-127]



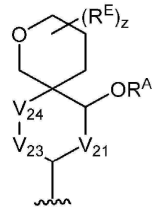
[1201]

[1202] [화학식 r-128]



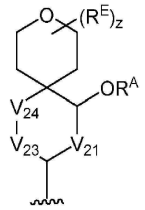
[1203]

[1204] [화학식 r-129]



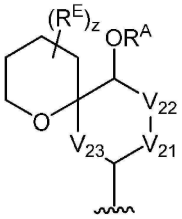
[1205]

[1206] [화학식 r-130]



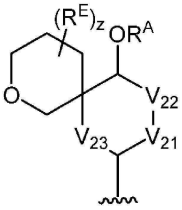
[1207]

[1208] [화학식 r-131]



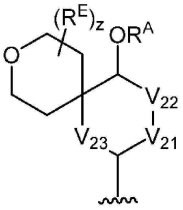
[1209]

[1210] [화학식 r-132]



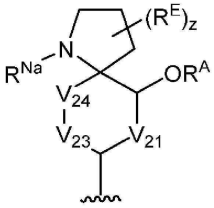
[1211]

[1212] [화학식 r-133]



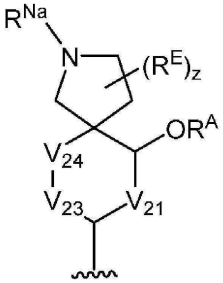
[1213]

[1214] [화학식 r-134]



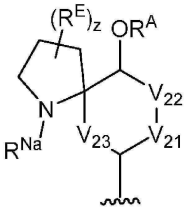
[1215]

[1216] [화학식 r-135]



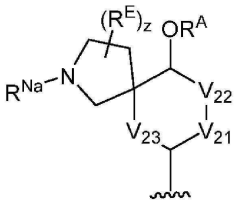
[1217]

[1218] [화학식 r-136]

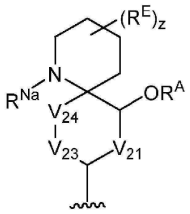


[1219]

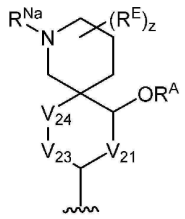
[1220] [화학식 r-137]

[1221] 

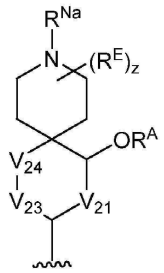
[1222] [화학식 r-138]

[1223] 

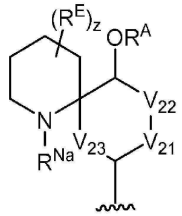
[1224] [화학식 r-139]

[1225] 

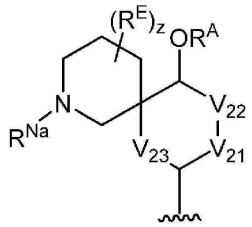
[1226] [화학식 r-140]

[1227] 

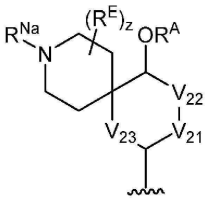
[1228] [화학식 r-141]

[1229] 

[1230] [화학식 r-142]

[1231]  또는

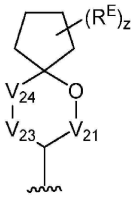
[1232] [화학식 r-143]

[1233] 

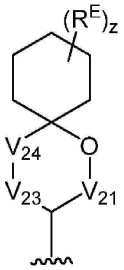
[1234] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{A}, R^{E} 및 R^{Na}는 본원에 정의되어 있으며, z는 0, 1, 2, 3 또는 4임)

[1235] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-144 내지 r-147의 것이다:

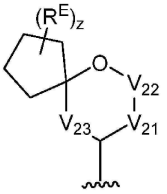
[1236] [화학식 r-144]

[1237] 

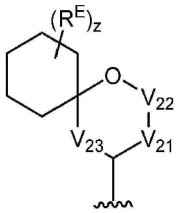
[1238] [화학식 r-145]

[1239] 

[1240] [화학식 r-146]

[1241]  또는

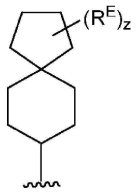
[1242] [화학식 r-147]

[1243] 

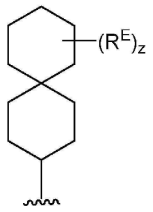
[1244] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있으며, z는 0, 1, 2, 3 또는 4임)

[1245] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-148 내지 r-161의 것이다:

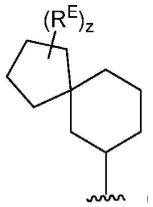
[1246] [화학식 r-148]

[1247] 

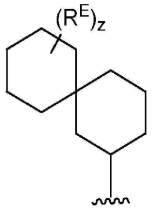
[1248] [화학식 r-149]

[1249] 

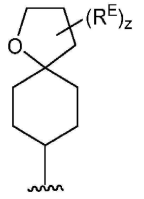
[1250] [화학식 r-150]

[1251] 

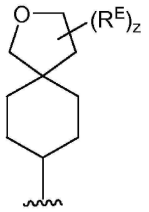
[1252] [화학식 r-151]

[1253] 

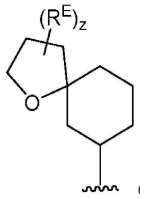
[1254] [화학식 r-152]

[1255] 

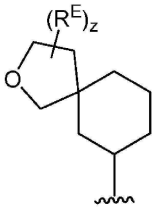
[1256] [화학식 r-153]

[1257] 

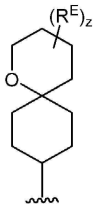
[1258] [화학식 r-154]

[1259] 

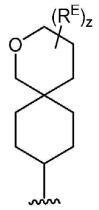
[1260] [화학식 r-155]

[1261] 

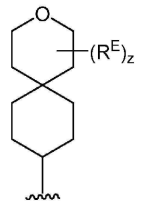
[1262] [화학식 r-156]

[1263] 

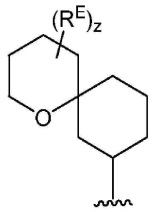
[1264] [화학식 r-157]

[1265] 

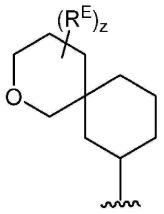
[1266] [화학식 r-158]

[1267] 

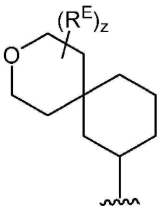
[1268] [화학식 r-159]

[1269] 

[1270] [화학식 r-160]

[1271]  또는

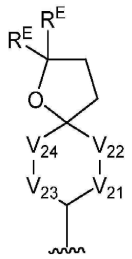
[1272] [화학식 r-161]

[1273] 

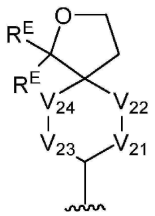
[1274] (상기 식 중, R^E는 본원에 정의되어 있는 바와 같고, z는 0, 1, 2, 3 또는 4임)

[1275] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-162 내지 r-173의 것이다:

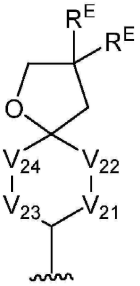
[1276] [화학식 r-162]

[1277] 

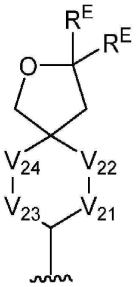
[1278] [화학식 r-163]

[1279] 

[1280] [화학식 r-164]

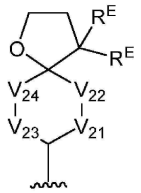
[1281] 

[1282] [화학식 r-165]



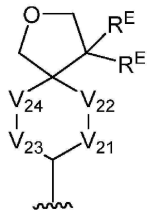
[1283]

[1284] [화학식 r-166]



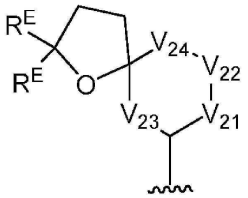
[1285]

[1286] [화학식 r-167]



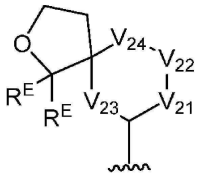
[1287]

[1288] [화학식 r-168]



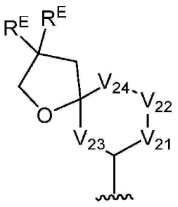
[1289]

[1290] [화학식 r-169]



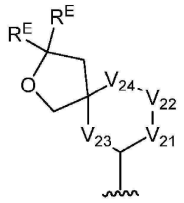
[1291]

[1292] [화학식 r-170]

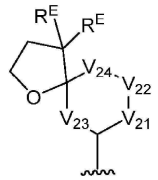


[1293]

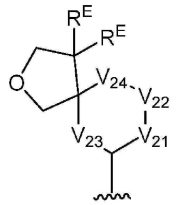
[1294] [화학식 r-171]

[1295] 

[1296] [화학식 r-172]

[1297]  또는

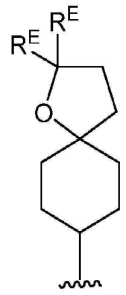
[1298] [화학식 r-173]

[1299] 

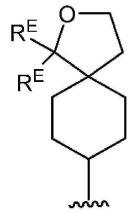
[1300] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있음)

[1301] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-174 내지 r-185의 것이다:

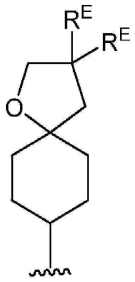
[1302] [화학식 r-174]

[1303] 

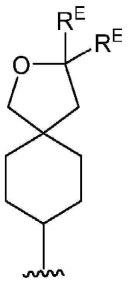
[1304] [화학식 r-175]

[1305] 

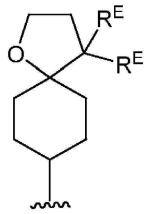
[1306] [화학식 r-176]

[1307] 

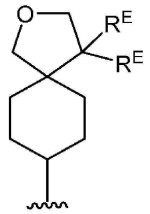
[1308] [화학식 r-177]

[1309] 

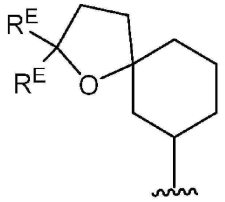
[1310] [화학식 r-178]

[1311] 

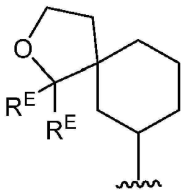
[1312] [화학식 r-179]

[1313] 

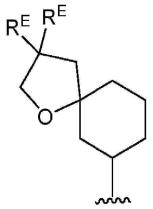
[1314] [화학식 r-180]

[1315] 

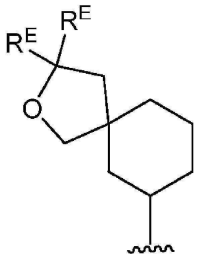
[1316] [화학식 r-181]

[1317] 

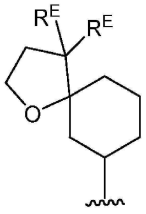
[1318] [화학식 r-182]

[1319] 

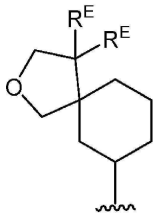
[1320] [화학식 r-183]

[1321] 

[1322] [화학식 r-184]

[1323]  또는

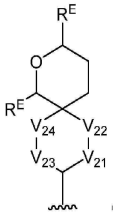
[1324] [화학식 r-185]

[1325] 

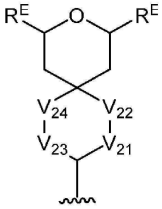
[1326] (상기 식 중, R^E는 본원에 정의되어 있음)

[1327] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-186 내지 r-193의 것이다:

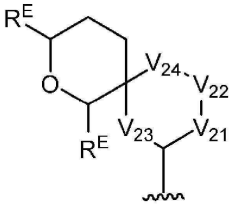
[1328] [화학식 r-186]

[1329] 

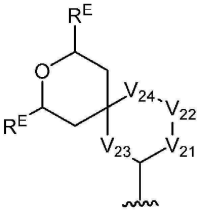
[1330] [화학식 r-187]

[1331] 

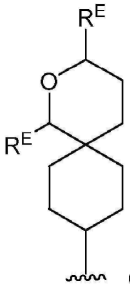
[1332] [화학식 r-188]

[1333] 

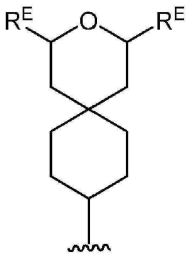
[1334] [화학식 r-189]

[1335] 

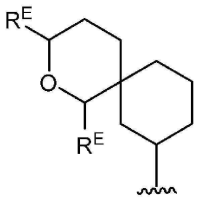
[1336] [화학식 r-190]

[1337] 

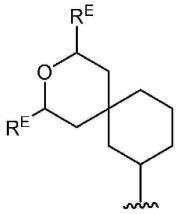
[1338] [화학식 r-191]

[1339] 

[1340] [화학식 r-192]

[1341]  또는

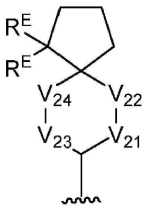
[1342] [화학식 r-193]

[1343] 

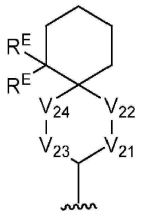
[1344] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있음)

[1345] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-194 내지 r-213의 것이다:

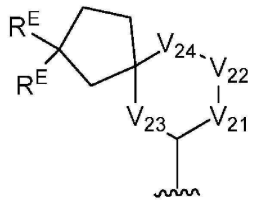
[1346] [화학식 r-194]

[1347] 

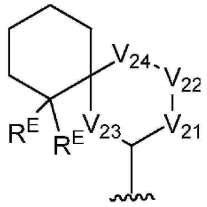
[1348] [화학식 r-195]

[1349] 

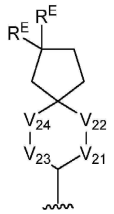
[1350] [화학식 r-196]

[1351] 

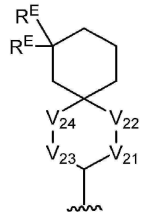
[1352] [화학식 r-197]

[1353] 

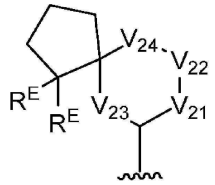
[1354] [화학식 r-198]

[1355] 

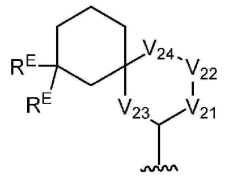
[1356] [화학식 r-199]

[1357] 

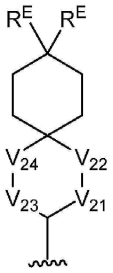
[1358] [화학식 r-200]

[1359] 

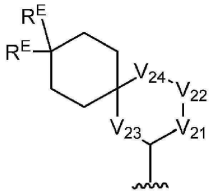
[1360] [화학식 r-201]

[1361] 

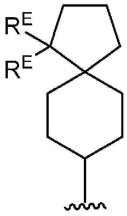
[1362] [화학식 r-202]

[1363] 

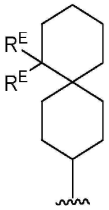
[1364] [화학식 r-203]

[1365] 

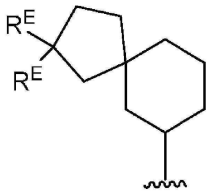
[1366] [화학식 r-204]

[1367] 

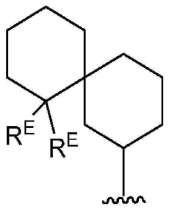
[1368] [화학식 r-205]

[1369] 

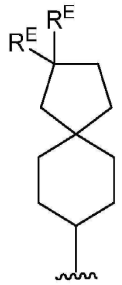
[1370] [화학식 r-206]

[1371] 

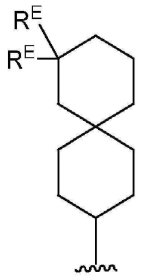
[1372] [화학식 r-207]

[1373] 

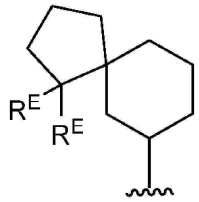
[1374] [화학식 r-208]

[1375] 

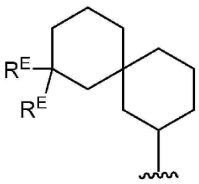
[1376] [화학식 r-209]

[1377] 

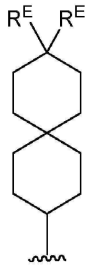
[1378] [화학식 r-210]

[1379] 

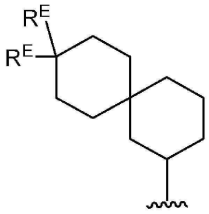
[1380] [화학식 r-211]

[1381] 

[1382] [화학식 r-212]

[1383]  또는

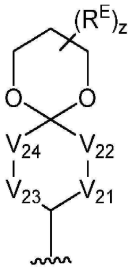
[1384] [화학식 r-213]

[1385] 

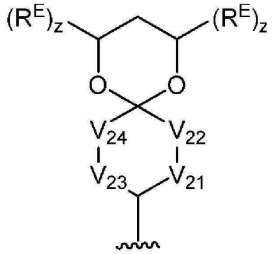
[1386] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24} 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있음)

[1387] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-214 내지 r-217의 것이다:

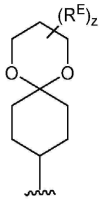
[1388] [화학식 r-214]

[1389] 

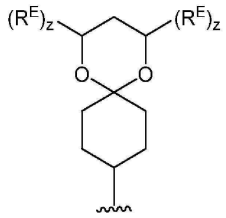
[1390] [화학식 r-215]

[1391] 

[1392] [화학식 r-216]

[1393]  또는

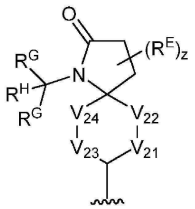
[1394] [화학식 r-217]

[1395] 

[1396] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, z 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있음)

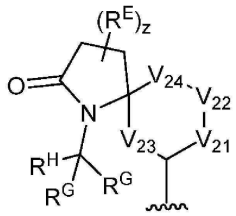
[1397] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-218 내지 r-227의 것이다:

[1398] [화학식 r-218]



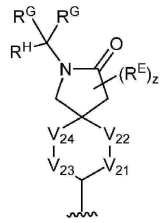
[1399]

[1400] [화학식 r-219]



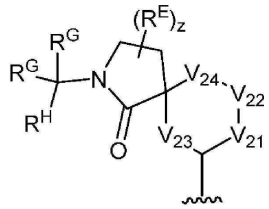
[1401]

[1402] [화학식 r-220]



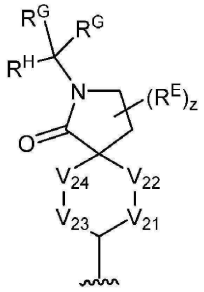
[1403]

[1404] [화학식 r-221]



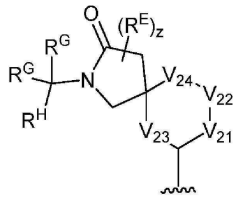
[1405]

[1406] [화학식 r-222]



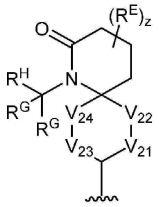
[1407]

[1408] [화학식 r-223]

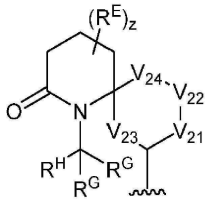


[1409]

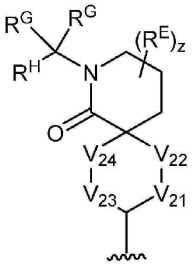
[1410] [화학식 r-224]

[1411] 

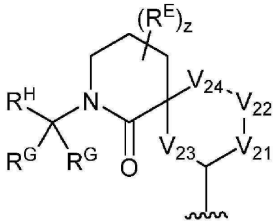
[1412] [화학식 r-225]

[1413] 

[1414] [화학식 r-226]

[1415]  또는

[1416] [화학식 r-227]

[1417] 

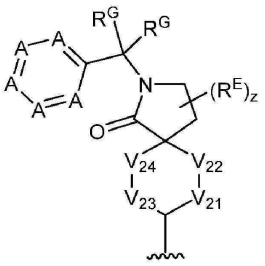
[1418] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, z 및 R^{E}는 본원에 정의되어 있고)

[1419] R^{G} 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐 또는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴이거나; 또는 R^{G}기 2 개는 함께 취하여져 선택적으로 치환된 탄소환 고리를 형성하며;

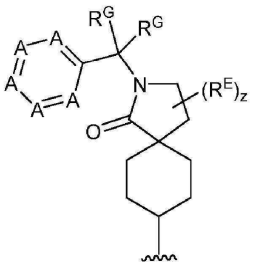
[1420] R^{H}는 수소, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴임]

[1421] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-228 내지 r-230의 것이며,

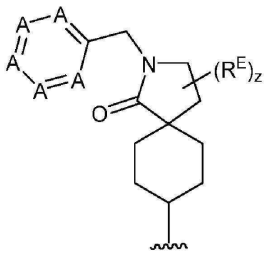
[1422] [화학식 r-228]

[1423] 

[1424] [화학식 r-229]

[1425]  또는

[1426] [화학식 r-230]

[1427] 

[1428] 상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, R^{E} 및 R^{G}는 본원에 정의되어 있고;

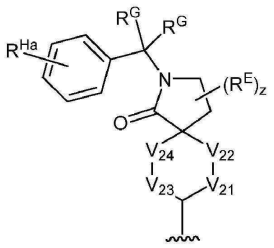
[1429] z는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[1430] A 각각의 경우는 독립적으로 N 또는 CR^{IIa}이되, 다만 A 2 개 이하의 경우는 N일 수 있고;

[1431] R^{IIa} 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{A}$, $-N(R^{B})_2$, $-SR^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-C(O)OR^{A}$, $-C(O)SR^{A}$, $-C(O)N(R^{B})_2$, $-C(O)N(R^{B})N(R^{B})_2$, $-OC(O)R^{A}$, $-OC(O)N(R^{B})_2$, $-NR^{B}C(O)R^{A}$, $-NR^{B}C(O)N(R^{B})_2$, $-NR^{B}C(O)N(R^{B})N(R^{B})_2$, $-NR^{B}C(O)OR^{A}$, $-SC(O)R^{A}$, $-C(=NR^{B})R^{A}$, $-C(=NNR^{B})R^{A}$, $-C(=NOR^{A})R^{A}$, $-C(=NR^{B})N(R^{B})_2$, $-NR^{B}C(=NR^{B})R^{B}$, $-C(=S)R^{A}$, $-C(=S)N(R^{B})_2$, $-NR^{B}C(=S)R^{A}$, $-S(O)R^{A}$, $-OS(O)_2R^{A}$, $-SO_2R^{A}$, $-NR^{B}SO_2R^{A}$ 또는 $-SO_2N(R^{B})_2$이다.

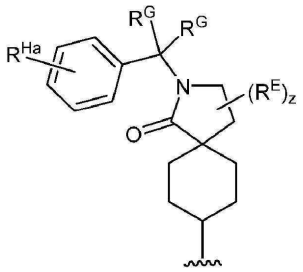
[1432] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-231 내지 r-233의 것이다:

[1433] [화학식 r-231]



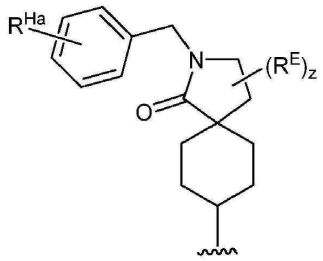
[1434]

[1435] [화학식 r-232]



[1436] 또는

[1437] [화학식 r-233]

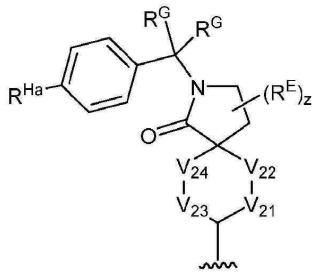


[1438]

[1439] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, z, R^{E}, R^{G} 및 R^{Ha}는 본원에 정의되어 있음)

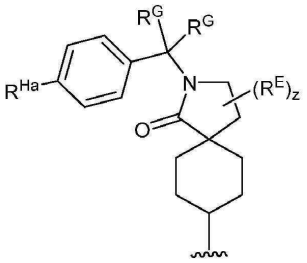
[1440] 특정 구현예들에서, 화학식 q-7은 하기 화학식 r-234 내지 r-236의 것이다:

[1441] [화학식 r-234]



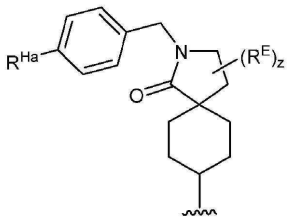
[1442]

[1443] [화학식 r-235]



[1444] 또는

[1445] [화학식 r-236]



[1446]

[1447] (상기 식 중, V^{21}, V^{22}, V^{23}, V^{24}, z, R^{E}, R^{G} 및 R^{Ha}는 본원에 정의되어 있음)

[1448] 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카르보사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 비치환 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 치환 사이클로프로필이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 비치환 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 치환 사이클로부틸이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 비치환 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 치환 사이클로펜틸이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 비치환 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 치환 사이클로헥실이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 사이클로펜틸 또는 선택적으로 치환된 사이클로헥실이다.

[1449] 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴 고리이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 아제티디닐 또는 옥세타닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 선택적으로 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피롤릴 또는 선택적으로 치환된 피롤릴-2,5-디온이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 피페리디닐, 선택적으로 치환된 테트라하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로피리디닐 및 선택적으로 치환된 티아닐이다. 특정 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 피페리디닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 피페라지닐, 선택적으로 치환된 모폴리닐, 선택적으로 치환된 디티아닐 및 선택적으로 치환된 디옥사닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 C_6 아릴 고리에 융합된 5 원 또는 6 원 헤테로사이클릴기이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 인돌리닐, 선택적으로 치환된 이소인돌리닐, 선택적으로 치환된 디하이드벤조푸라닐, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조티에닐 또는 선택적으로 치환된 벤족사졸리노닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 선택적으로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐이다.

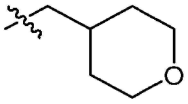
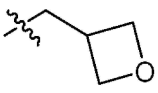
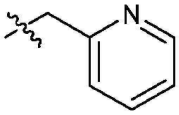
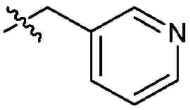
[1450] 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 알케닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 알키닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 몇몇 구현예들에서, $-L_1-R^{W}$는 C_{2-6} 알키닐이다.

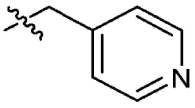
[1451] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, R^{3}은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에

서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^3은 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^3은 프로필 또는 부틸이다. 특정 구현예들에서, R^3은 사이클로프로필이다. 특정 구현예들에서, R^3은 사이클로부틸이다.

[1452] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, R^4는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴; 또는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬-Cy로서, 상기 Cy는 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 대안적으로 L_1이 결합이고, R^W가 수소일 때, X는 CR^5이고, Z는 N이며, Y는 NR^4인데, 다만 R^4는 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[1453] 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 특정 구현예들에서, R^4는 치환 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메톡시에틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 하이드록시에틸 또는 프로판-1,2-디올이다. 특정 구현예들에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^4는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 특정 구현예들에서, R^4는 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, R^4는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, R^4는 옥세탄, 테트라하이드로푸란 또는 테트라하이드로피란이다.

[1454] 특정 구현예들에서, R^4는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬-Cy로서, 상기 Cy는 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 선택적으로 치환된 C_{3-7} 사이클로알킬이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 2 개를 가지는 선택적 치환 4 원 내지 7 원 헤테로사이클릴이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 옥세탄, 테트라하이드로푸란 또는 테트라하이드로피란이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 선택적으로 치환된 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 비치환 페닐이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는 선택적 치환 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 이종 원자 1 개 내지 3 개를 가지는 선택적 치환 5 원 내지 6 원 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, Cy는 피리딜이다. 몇몇 구현예들에서, R^4는  이다. 몇몇 구현예들에서, R^4는  이다. 몇몇 구현예들에서, R^4는  ,  ,

[1455] 또는  이다.

[1456] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, R^5는 수소, 할로, -CN, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 선택적으

로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^5는 할로이다. 특정 구현예들에서, R^5는 클로로이다. 특정 구현예들에서, R^5는 플루오로이다. 특정 구현예들에서, R^5는 -CN이다. 특정 구현예들에서, R^5는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^5는 비치환 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^5는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 프로필 또는 부틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 플루오로기 1 개 이상으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^5는 $-CF_3$이다. 특정 구현예들에서, R^5는 $-CHF_2$이다. 특정 구현예들에서, R^5는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^5는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이다.

[1457] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 이소프로필이다. 특정 구현예들에서, R^x는 프로필 또는 부틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 치환 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 하이드록실 또는 알콕시로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 하이드록시에틸 또는 메톡시에틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{3-4} 사이클로알킬이다. 특정 구현예들에서, R^x는 사이클로프로필이다. 특정 구현예들에서, R^x는 사이클로부틸이다.

[1458] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, 각각의 R^A는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 산소 보호기(산소 원자와 결합될 경우) 및 황 보호기(황 원자와 결합될 경우)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 수소이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 알킬-Cy를 형성하도록 Cy기로 치환된 선택적 치환 알킬로서, 여기서 상기 Cy는 본원에 기술되어 있다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 알케닐 또는 선택적으로 치환된 알키닐이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 산소 보호기(산소 원자와 결합될 경우)이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 산소 보호기가 아니다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 황 보호기(황 원자와 결합될 경우)이다. 몇몇 구현예들에서, R^A는 황 보호기가 아니다.

[1459] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, 각각의 R^B는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 동일한 질소상에 있는 R^B기와 R^W기, 또는 R^B기 2 개, 또는 질소 보호기는 자체의 개입 원자들과 함께 취하여져 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 수소이다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 선택적으로 치환된 알킬이다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 선택적으로 치환된 알킬-Cy를 형성하도록 Cy기로 선택적으로 치환된 알킬로서, 여기서 Cy는 본원에 기술되어 있다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 선택적으로 치환된 알케닐 또는 선택적으로 치환된 알키닐이다, 몇몇 구현예들에서, R^B는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 질소 보호기이다. 몇몇 구현예들에서, R^B는 질소 보호기가 아니다. 몇몇 구현예들에서, R^B기 2 개는 자체의 개입 원자들과 함

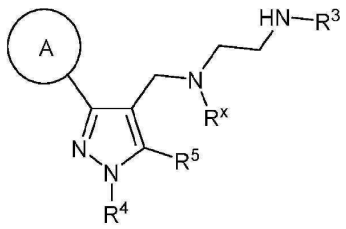
께 취하여져 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 몇몇 구현예들에서, 동일한 질소 원자상에 존재하는 R^B기와 R^W기는 자체의 개입 원자들과 함께 취하여져 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다.

[1460] 상기에 일반적으로 정의되어 있는 바와 같이, R^E 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로, -CN, $-NO_2$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 카르보사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, $-N(R^B)_2$, $-SR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)SR^A$, $-C(O)N(R^B)_2$, $-C(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-OC(O)R^A$, $-OC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)R^A$, $-NR^BC(O)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)N(R^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(O)OR^A$, $-SC(O)R^A$, $-C(=NR^B)R^A$, $-C(=NNR^B)R^A$, $-C(=NOR^A)R^A$, $-C(=NR^B)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=NR^B)R^B$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^B)_2$, $-NR^BC(=S)R^A$, $-S(O)R^A$, $-OS(O)_2R^A$, $-SO_2R^A$, $-NR^BSO_2R^A$ 또는 $-SO_2N(R^B)_2$이거나; 또는 R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^E는 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, R^E는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E는 C_{1-6} 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$, $-CF_2H$ 또는 $-CF_2CH_3$)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 $-CF_3$이다. 특정 구현예들에서, R^E는 알콕시알킬(예를 들어, $-CH_2OR^A$ 또는 $-CH_2CH_2OR^A$)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로프로필)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로프로필)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 치환 페닐이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 페닐이다. 특정 구현예들에서, R^E는 선택적으로 치환된 복소환 고리(예를 들어, 아제티딘, 옥세탄, 푸란, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모폴린)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 복소환 고리(예를 들어, 아제티딘, 옥세탄, 푸란, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모폴린)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리(예를 들어, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘 또는 피리디진)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 비치환 헤테로아릴 고리(예를 들어, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘 또는 피리디진)이다. 특정 구현예들에서, R^E는 알콕시이다. 특정 구현예들에서, R^E는 $-OR^A$이고; R^A는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E는 $-OR^A$이고; R^A는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다.

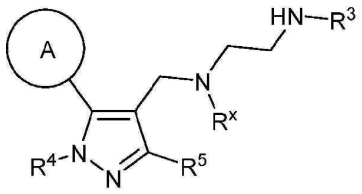
[1461] 전술된 특정 구현예들의 다양한 조합들이 본원에서 추가로 예상된다.

[1462] 예를 들어 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-a1 내지 XII-a5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

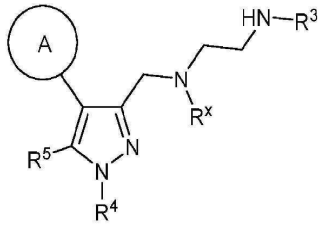
[1463] [화학식 XII-a1]

[1464] 

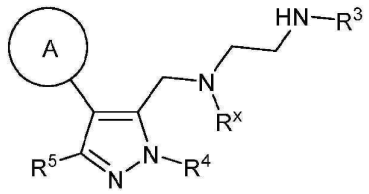
[1465] [화학식 XII-a2]

[1466] 

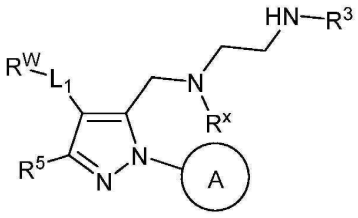
[1467] [화학식 XII-a3]

[1468] 

[1469] [화학식 XII-a4]

[1470]  또는

[1471] [화학식 XII-a5]

[1472] 

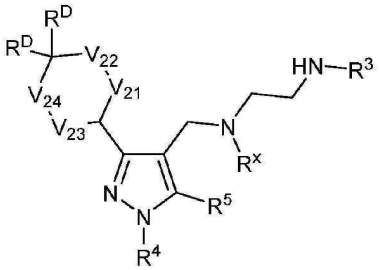
[1473] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5 및 R^x는 본원에 정의되어 있고; 고리 A는 화학식 q-7 내지 q-117, q-7a 내지 q-117a, 또는 r-1 내지 r-236의 것들 중 임의의 것임)

[1474] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정

구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

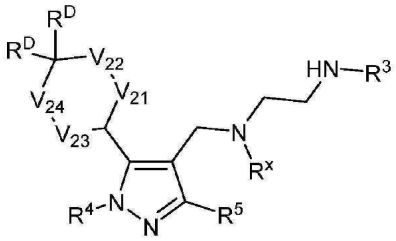
[1475] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-7의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-b1 내지 XII-b5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1476] [화학식 XII-b1]



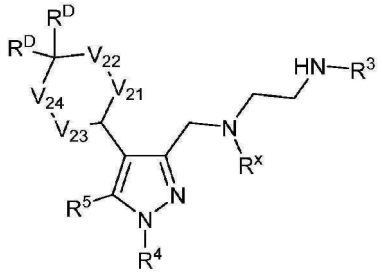
[1477]

[1478] [화학식 XII-b2]



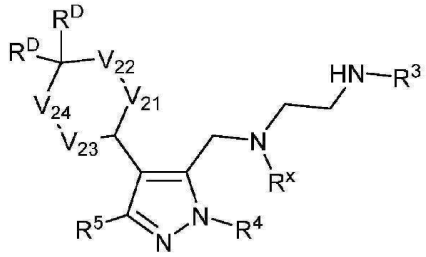
[1479]

[1480] [화학식 XII-b3]



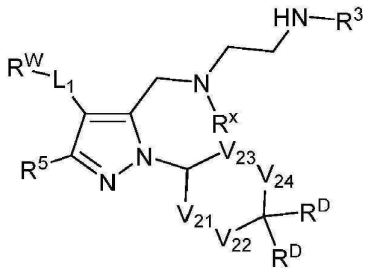
[1481]

[1482] [화학식 XII-b4]



[1483] 또는

[1484] [화학식 XII-b5]



[1485]

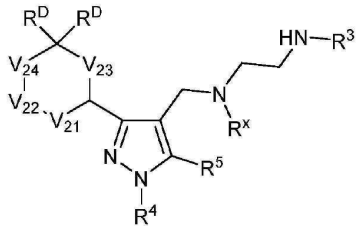
[1486] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24} 및 R^D는 본원에 정의되어 있음)

[1487] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다, 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-4} 알킬(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 분지형 C_{3-4} 알킬(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 이소프로필이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 이소부틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 하나의 경우는 수소이고; R^D 중 다른 하나의 경우는 $-OR^A$이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알콕시알킬(예를 들어, $-CH_2OR^A$, $-CH_2CH_2OR^A$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OR^A$)이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 선택적으로 치환된 알콕시알킬(예를 들어,

$-CH_2OR^A$, $-CH_2CH_2OR^A$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OR^A$)이다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로펜탄을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로헥산을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 푸란을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 피란을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 피롤리디논을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다, 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

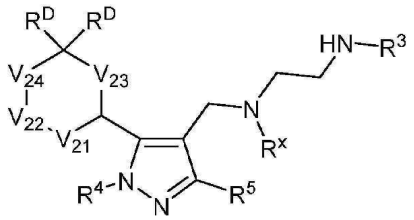
[1488] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-9의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-c1 내지 XII-c5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1489] [화학식 XII-c1]



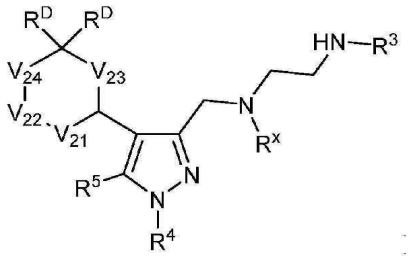
[1490]

[1491] [화학식 XII-c2]



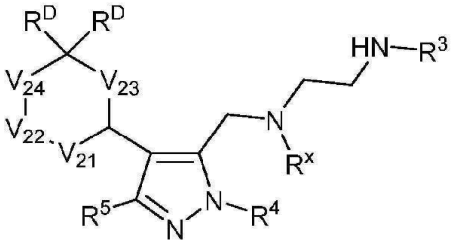
[1492]

[1493] [화학식 XII-c3]

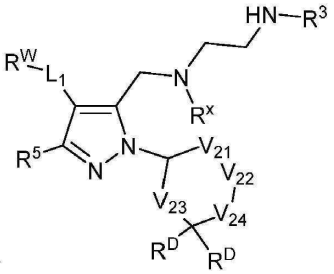


[1494]

[1495] [화학식 XII-c4]

[1496]  또는

[1497] [화학식 XII-c5]

[1498] 

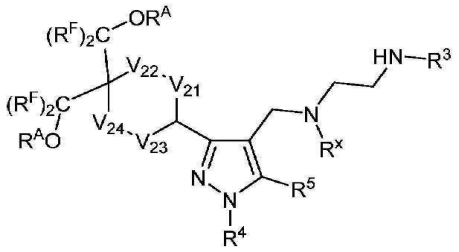
[1499] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24} 및 R^D는 본원에 정의되어 있음)

[1500] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21} 및 V_{22} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{21}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-4} 알킬(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 중 두번째 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 분지형 C_{3-4} 알킬(예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 두번째 경우는 이소프로필이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소

이고; R^D 두번째 경우는 이소부틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개의 경우는 수소이고; R^D 중 다른 1 개의 경우는 $-OR^A$이다. 특정 구현예들에서, R^D 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알콕시알킬(예를 들어, $-CH_2OR^A$, $-CH_2CH_2OR^A$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OR^A$)이다. 특정 구현예들에서, R^D 두 경우는 선택적으로 치환된 알콕시알킬(예를 들어, $-CH_2OR^A$, $-CH_2CH_2OR^A$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2OR^A$)이다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리 또는 선택적으로 치환된 복소환 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로펜탄을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로헥산을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 푸란을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 피란을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^D기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 피롤리디논을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다, 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

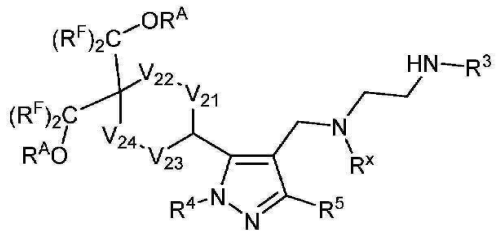
[1501] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-46 또는 q-47의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-d1 내지 XII-d5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1502] [화학식 XII-d1]



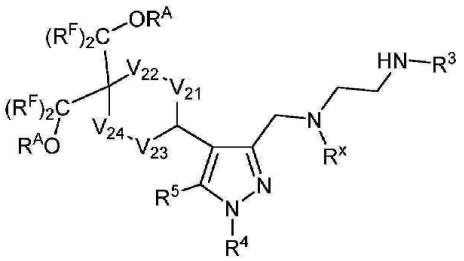
[1503]

[1504] [화학식 XII-d2]



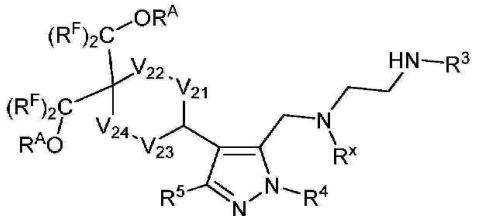
[1505]

[1506] [화학식 XII-d3]



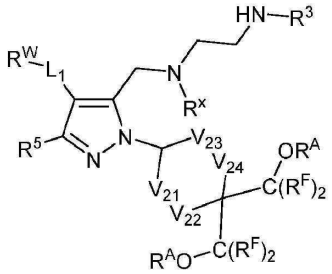
[1507]

[1508] [화학식 XII-d4]



[1509] 또는

[1510] [화학식 XII-d5]



[1511]

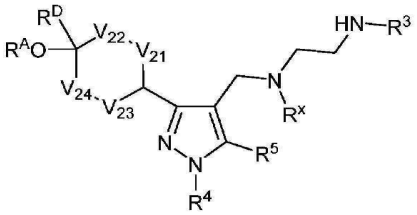
[1512] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, R^A 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[1513] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, R^F 중 2 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^F 4 개 모두의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A 각각의 경우는 독립적으로 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A 그 어떤 경우도 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, R^A 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알

킬이다. 특정 구현예들에서, R^A 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 독립적으로 비치환 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^A 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^A 중 1 개 이상의 경우는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^A 두 경우는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

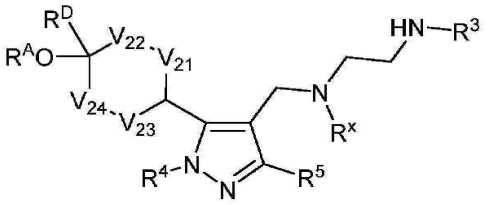
[1514] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-58의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-e1 내지 XII-e5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1515] [화학식 XII-e1]



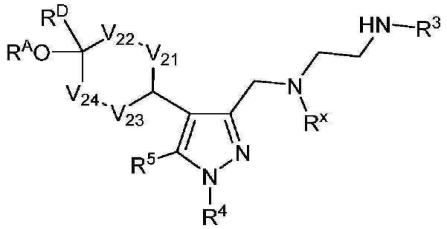
[1516]

[1517] [화학식 XII-e2]



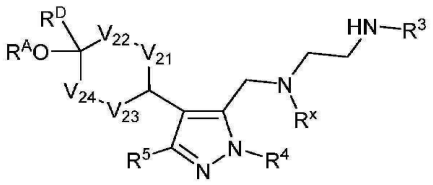
[1518]

[1519] [화학식 XII-e3]

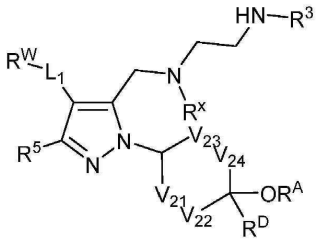


[1520]

[1521] [화학식 XII-e4]

[1522]  또는

[1523] [화학식 XII-e5]

[1524] 

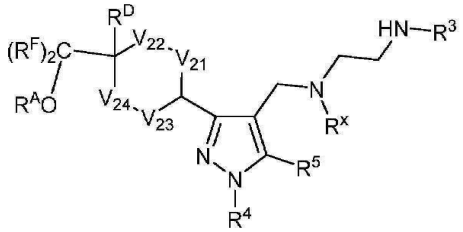
[1525] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, R^A 및 R^D는 본원에 정의되어 있음)

[1526] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A는 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^A는 비치환 분지형 C_{3-4} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^A는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^A는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^A는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예

를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

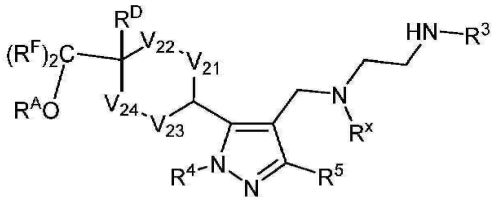
[1527] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-59의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-f1 내지 XII-f5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1528] [화학식 XII-f1]



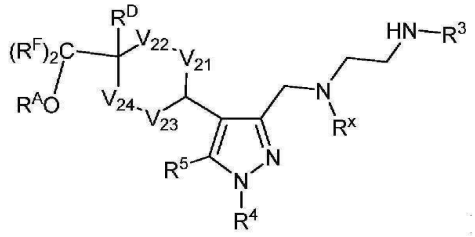
[1529]

[1530] [화학식 XII-f2]



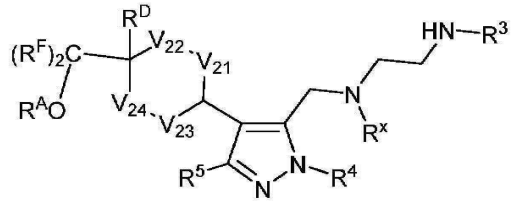
[1531]

[1532] [화학식 XII-f3]



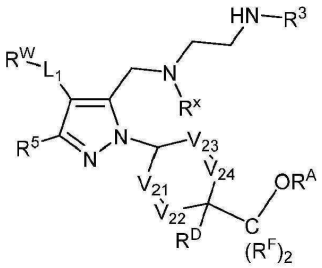
[1533]

[1534] [화학식 XII-f4]



[1535] 또는

[1536] [화학식 XII-f5]



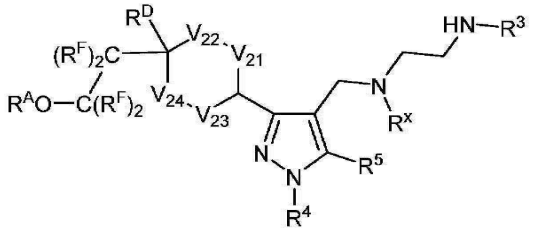
[1537]

[1538] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[1539] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, R^F 두 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^A는 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^A는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^A는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^A는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^A는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^A는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^D는 수소이고; R^A는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

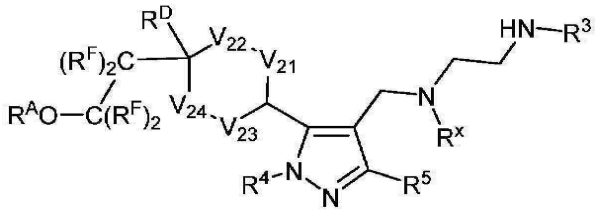
[1540] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 q-60의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-g1 내지 XII-g5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1541] [화학식 XII-g1]



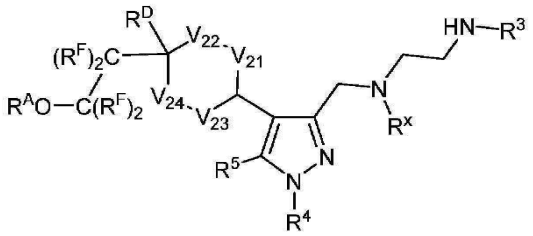
[1542]

[1543] [화학식 XII-g2]



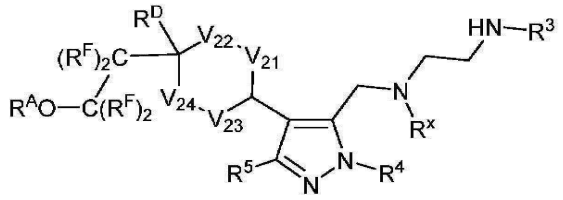
[1544]

[1545] [화학식 XII-g3]



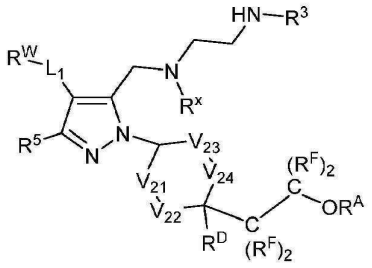
[1546]

[1547] [화학식 XII-g4]



[1548] 또는

[1549] [화학식 XII-g5]



[1550]

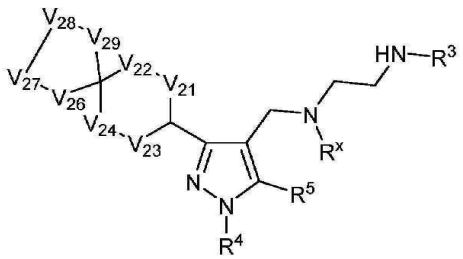
[1551] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, R^A, R^D 및 R^F는 본원에 정의되어 있음)

[1552] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는

-CH(OR^A)-이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 -CH(OR^A)-이다. 특정 구현예들에서, R^F 중 2 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^F 4 개 모두의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^{D}는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 수소가 아니다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^{A}는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^{D}는 수소이고; R^{A}는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^{D}는 수소이고; R^{A}는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^{D}는 수소이고; R^{A}는 3-펜틸이다. 특정 구현예들에서, R^{E}기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^{E}기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^{E}기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^{E}기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^{W}는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^{W}는 수소이며, R^{5}는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^{W}는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^{W}는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

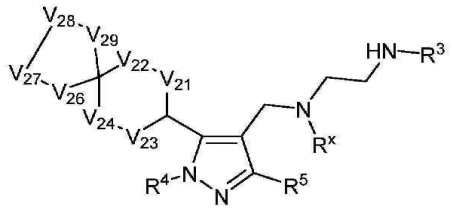
[1553] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-1의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-h1 내지 XII-h5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1554] [화학식 XII-h1]



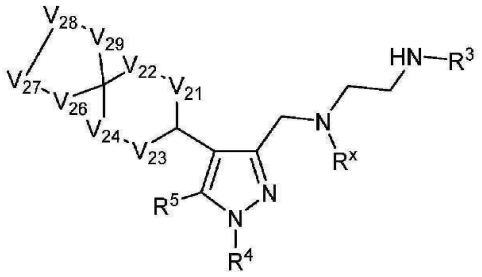
[1555]

[1556] [화학식 XII-h2]



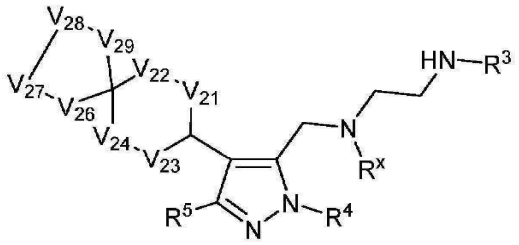
[1557]

[1558] [화학식 XII-h3]



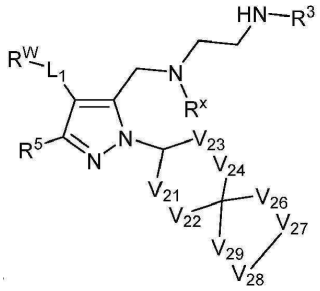
[1559]

[1560] [화학식 XII-h4]



[1561] 또는

[1562] [화학식 XII-h5]



[1563]

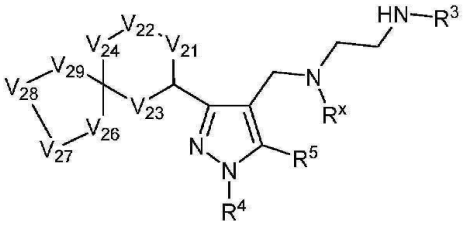
[1564] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29}는 본원에 정의되어 있음)

[1565] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 2 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 모두는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는

O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 $-C(Me)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29} 8개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 NR^{Na}이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 C=O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 1 개 이상의 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 $-C(R^E)_2-$이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 할로겐(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

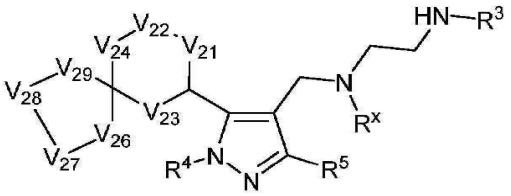
[1566] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-3의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-i1 내지 XII-i5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1567] [화학식 XII-i1]



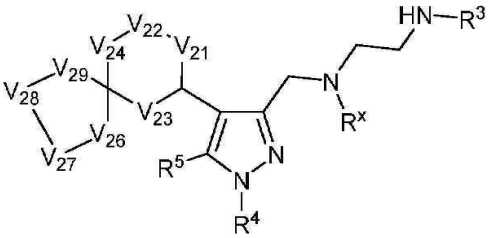
[1568]

[1569] [화학식 XII-i2]



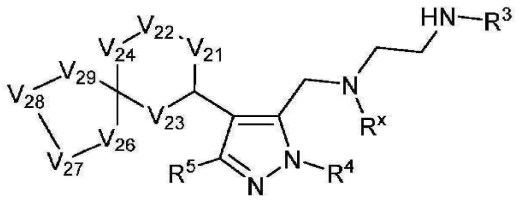
[1570]

[1571] [화학식 XII-i3]

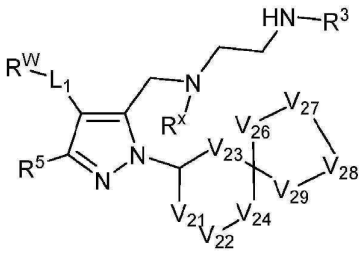


[1572]

[1573] [화학식 XII-i4]

[1574]  또는

[1575] [화학식 XII-i5]

[1576] 

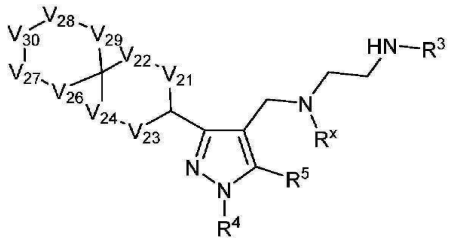
[1577] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29}는 본원에 정의되어 있음)

[1578] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 2 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 모두는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 $-C(Me)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29} 8개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 NR^{Na}이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 두번째 경우는 C=O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 1 개 이상의 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28} 또는 V_{29} 중 정확히 1 개의 경우는 $-C(R^E)_2-$이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 할로겐(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서,

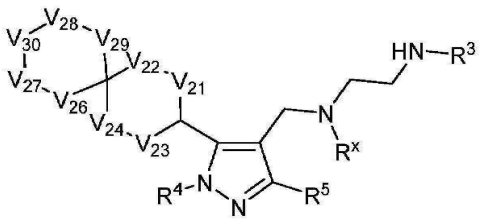
L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

[1579] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-2의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-j1 내지 XII-j5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

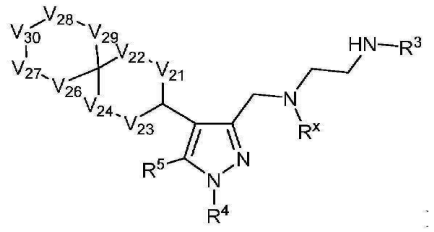
[1580] [화학식 XII-j1]

[1581] 

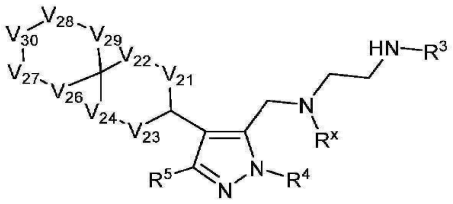
[1582] [화학식 XII-j2]

[1583] 

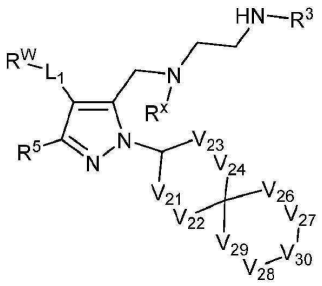
[1584] [화학식 XII-j3]

[1585] 

[1586] [화학식 XII-j4]

[1587]  또는

[1588] [화학식 XII-j5]



[1589]

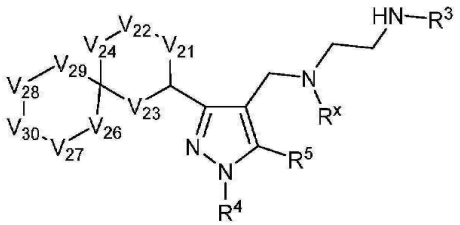
[1590] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30}은 본원에 정의되어 있음)

[1591] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{22}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 2 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 $-C(Me)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30} 5 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30} 9개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 NR^{Na}이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 C=O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 1 개 이상의 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 $-C(R^E)_2-$이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 할로겐(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, V_{30}은 $-CF_2-$이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29}는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{30}은 $-CF_2-$이고; V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29} 는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들

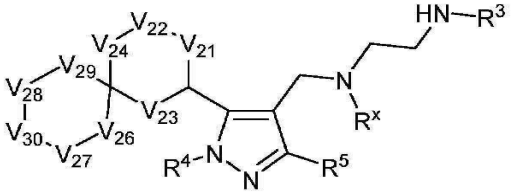
에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

[1592] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-4의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-k1 내지 XII-k5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

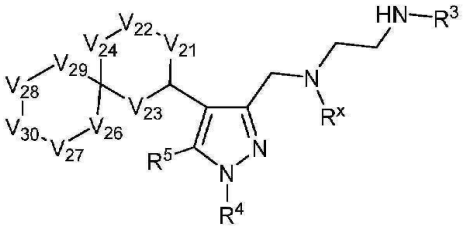
[1593] [화학식 XII-k1]

[1594] 

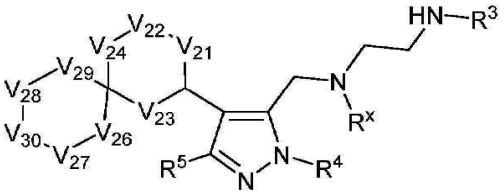
[1595] [화학식 XII-k2]

[1596] 

[1597] [화학식 XII-k3]

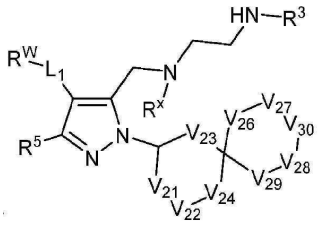
[1598] 

[1599] [화학식 XII-k4]

[1600] 

또는

[1601] [화학식 XII-k5]

[1602] 

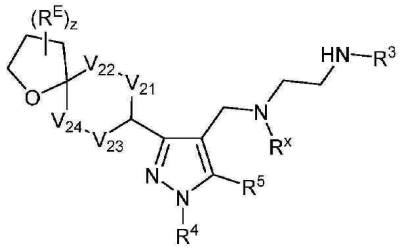
[1603] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30}은 본원에 정의되어 있음)

[1604] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필

또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 2 개의 경우는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 모두는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 O이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 $-C(Me)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30} 5 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 및 V_{30} 9개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 NR^{Na}이고; V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 두번째 경우는 C=O이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 1 개 이상의 경우는 $-C(R^E)_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{26}, V_{27}, V_{28}, V_{29} 또는 V_{30} 중 정확히 1 개의 경우는 $-C(R^E)_2-$이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 할로겐(예를 들어, 플루오로, 클로로 또는 브로모)이다. 특정 구현예들에서, V_{30}은 $-CF_2-$이고; V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29}는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{30}은 $-CF_2-$이고; V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, V_{26}, V_{27}, V_{28} 및 V_{29}는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

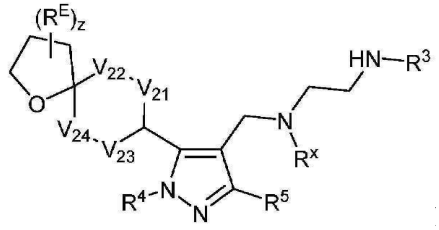
[1605] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-81의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-11 내지 XII-15의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1606] [화학식 XII-11]



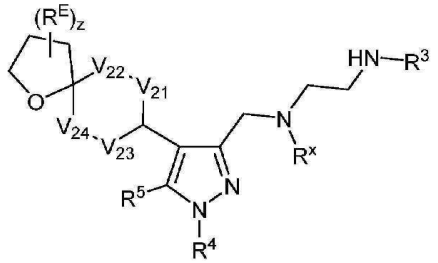
[1607]

[1608] [화학식 XII-12]



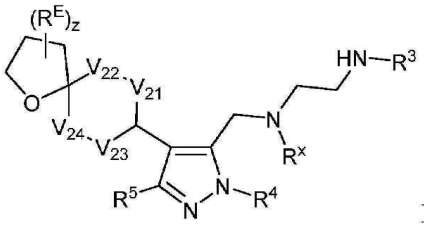
[1609]

[1610] [화학식 XII-13]



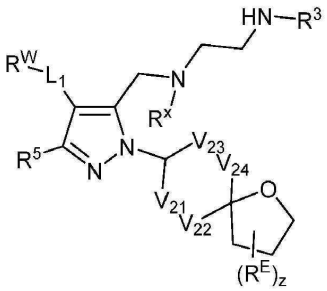
[1611]

[1612] [화학식 XII-14]



[1613] 또는

[1614] [화학식 XII-15]



[1615]

[1616] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음)

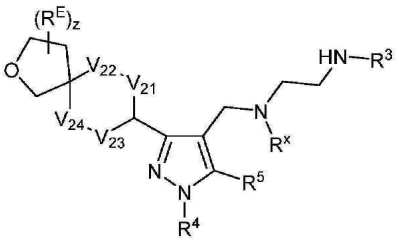
[1617] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4

는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이

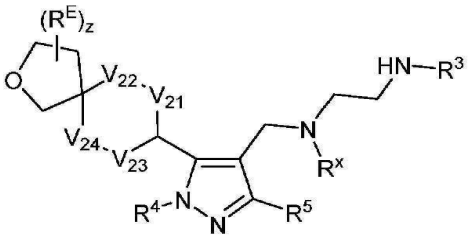
다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

[1618] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-82의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-m1 내지 XII-m5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

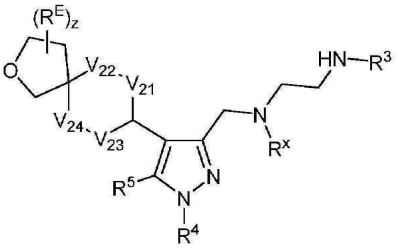
[1619] [화학식 XII-m1]

[1620] 

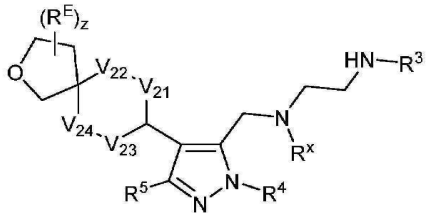
[1621] [화학식 XII-m2]

[1622] 

[1623] [화학식 XII-m3]

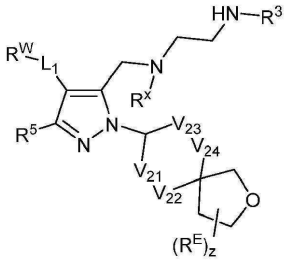
[1624] 

[1625] [화학식 XII-m4]

[1626] 

또는

[1627] [화학식 XII-m5]

[1628] 

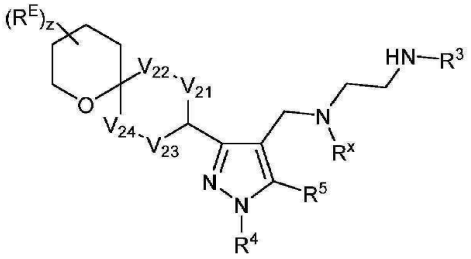
[1629] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음)

[1630] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클

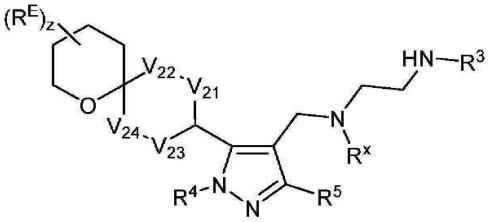
로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

[1631] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-85의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-n1 내지 XII-n5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

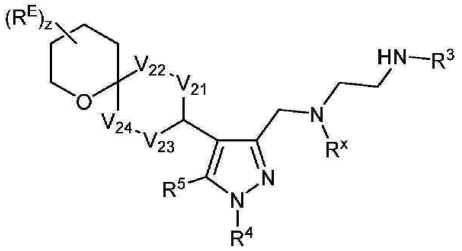
[1632] [화학식 XII-n1]

[1633] 

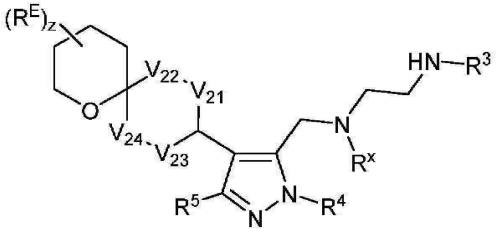
[1634] [화학식 XII-n2]

[1635] 

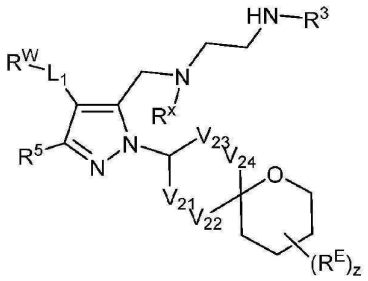
[1636] [화학식 XII-n3]

[1637] 

[1638] [화학식 XII-n4]

[1639]  또는

[1640] [화학식 XII-n5]

[1641] 

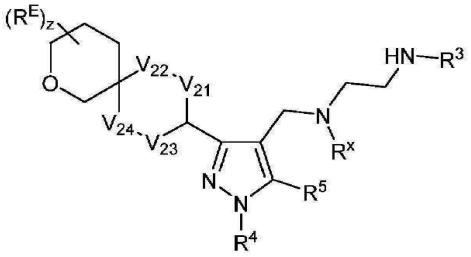
[1642] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음)

[1643] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이

다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

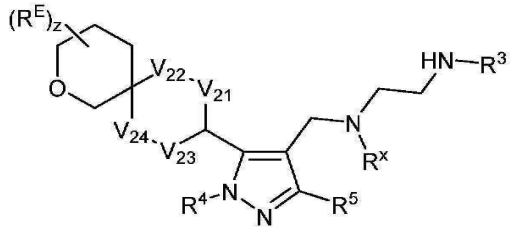
[1644] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-86의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-o1 내지 XII-o5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1645] [화학식 XII-o1]



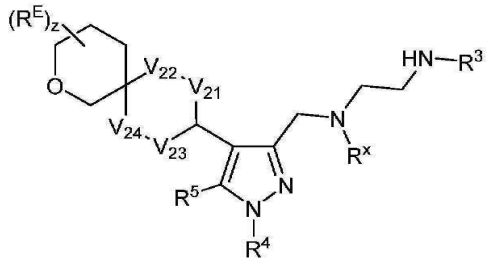
[1646]

[1647] [화학식 XII-o2]



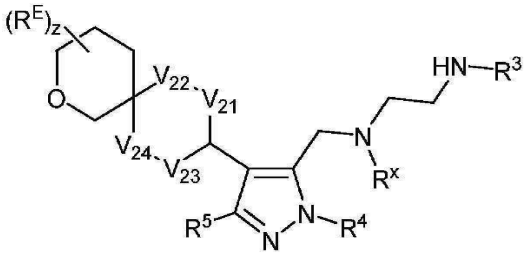
[1648]

[1649] [화학식 XII-o3]



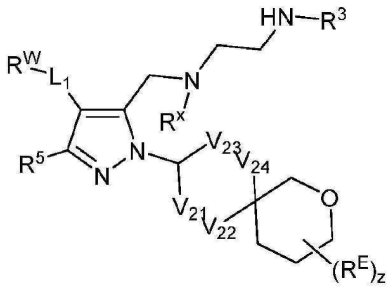
[1650]

[1651] [화학식 XII-o4]



[1652] 또는

[1653] [화학식 XII-o5]



[1654]

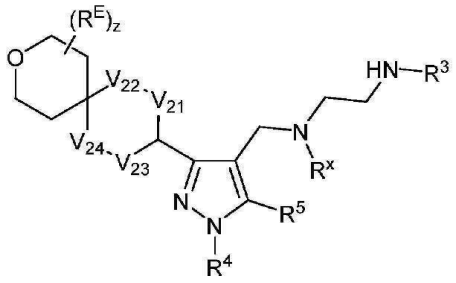
[1655] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음)

[1656] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는

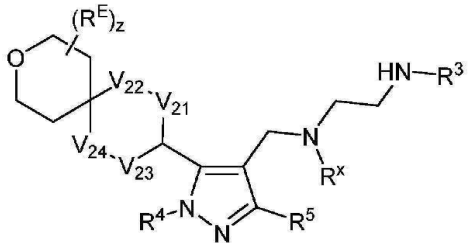
3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

[1657] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-87의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-p1 내지 XII-p5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들이 제공된다:

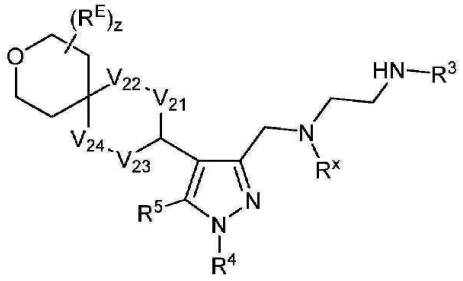
[1658] [화학식 XII-p1]

[1659] 

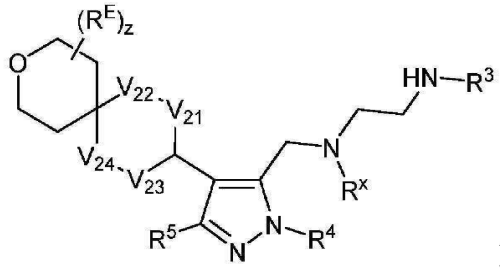
[1660] [화학식 XII-p2]

[1661] 

[1662] [화학식 XII-p3]

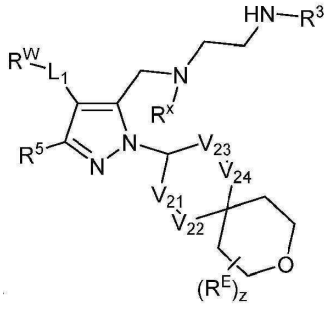
[1663] 

[1664] [화학식 XII-p4]

[1665] 

또는

[1666] [화학식 XII-p5]

[1667] 

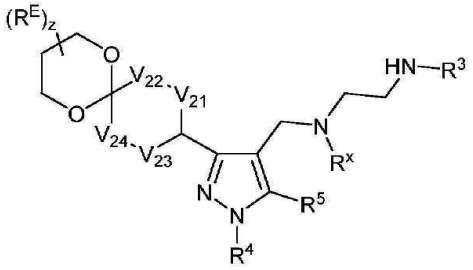
[1668] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음)

[1669] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알

킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)을 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

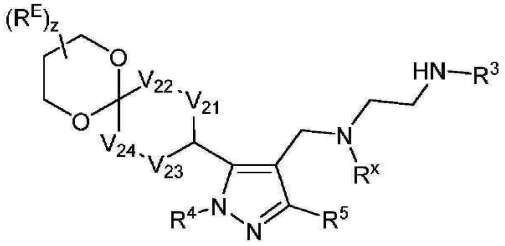
[1670] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-214의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-q1 내지 XII-q5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1671] [화학식 XII-q1]



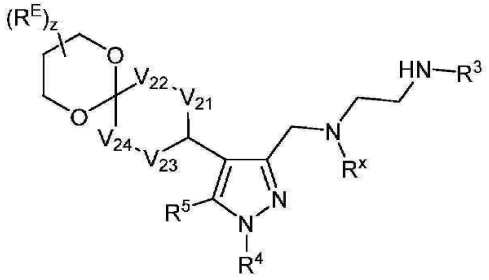
[1672]

[1673] [화학식 XII-q2]



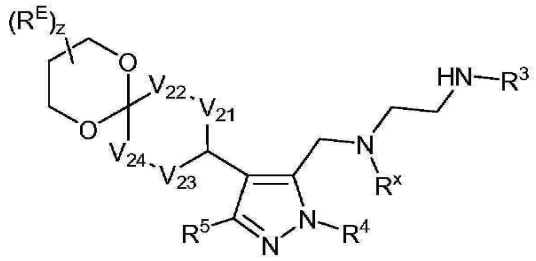
[1674]

[1675] [화학식 XII-q3]

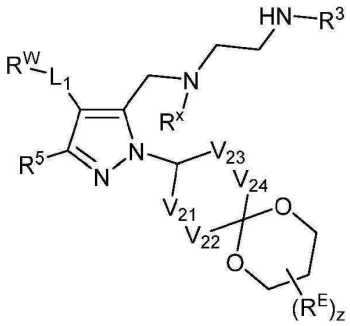


[1676]

[1677] [화학식 XII-q4]

[1678]  또는

[1679] [화학식 XII-q5]

[1680] 

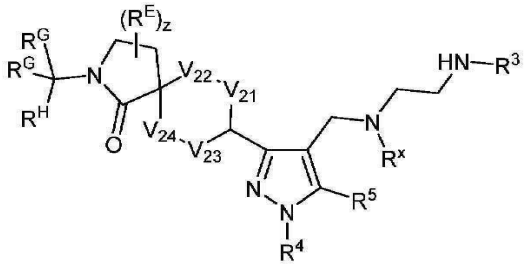
[1681] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z 및 R^E는 본원에 정의되어 있음]

[1682] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 2이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 1 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^E 중 2 개 이상의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택

적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 두 경우는 동일한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 독립적으로 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, z는 2이고; R^E 각각의 경우는 상이한 탄소와 결합하며; R^E 각각의 경우는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

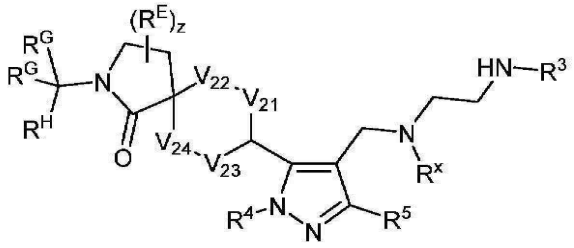
[1683] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-222의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-r1 내지 XII-r5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1684] [화학식 XII-r1]



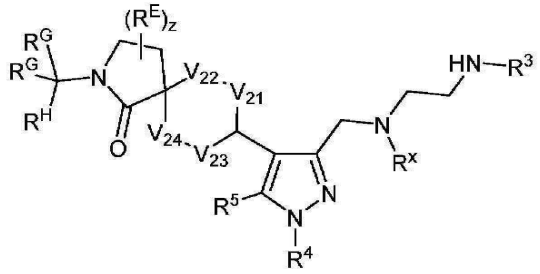
[1685]

[1686] [화학식 XII-r2]



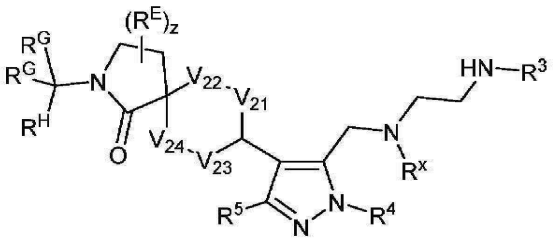
[1687]

[1688] [화학식 XII-r3]



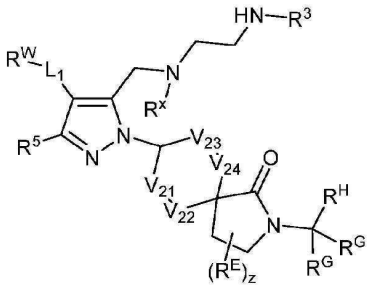
[1689]

[1690] [화학식 XII-r4]



[1691] 또는

[1692] [화학식 XII-r5]



[1693]

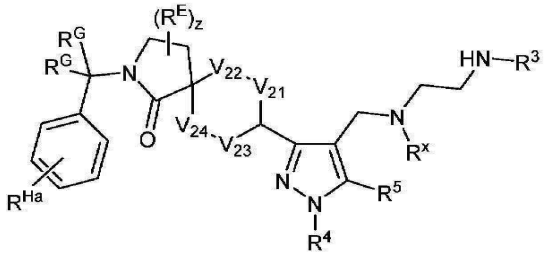
[1694] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z, R^E, R^G 및 R^H는 본원에 정의되어 있음)

[1695] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24}

중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 $-CH(OR^A)-$이다. 특정 구현예들에서, z는 0이다. 특정 구현예들에서, R^G 중 1 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^G 두 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^H는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예들에서, R^H는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^H는 비치환 분지형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 또는 3-펜틸)이다. 특정 구현예들에서, R^H는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^H는 에틸이다. 특정 구현예들에서, R^H는 이소프로필이다. 특정 구현예들에서, R^H는 tert-부틸이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 카르보사이클릴(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 아릴이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예들에서, R^H는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

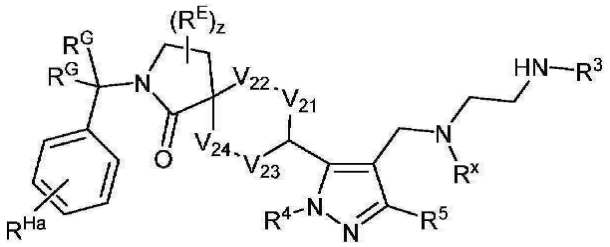
[1696] 특정 구현예들에서, 고리 A가 화학식 r-231의 것일 때, 본 개시 내용은 하기 화학식 XII-s1 내지 XII-s5의 화합물들 또는 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염들을 제공한다:

[1697] [화학식 XII-s1]



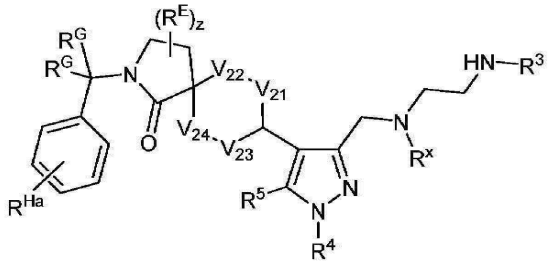
[1698]

[1699] [화학식 XII-s2]



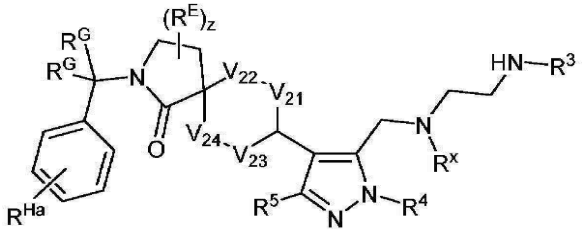
[1700]

[1701] [화학식 XII-s3]



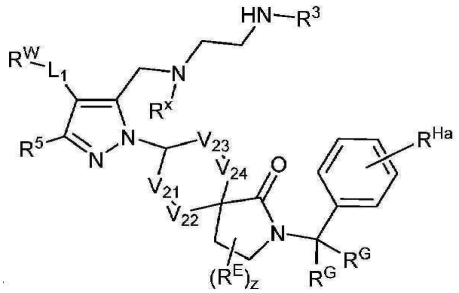
[1702]

[1703] [화학식 XII-s4]



[1704] 또는

[1705] [화학식 XII-s5]



[1706]

[1707] (상기 식 중, R^3, R^4, R^5, R^x, V_{21}, V_{22}, V_{23}, V_{24}, z, R^E, R^G 및 R^{Ha}는 본원에 정의되어 있음)

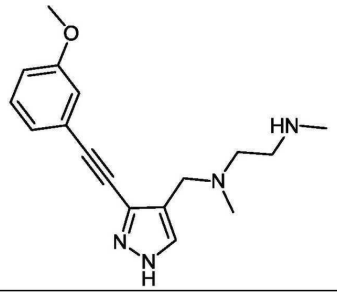
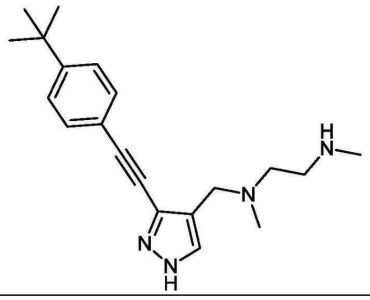
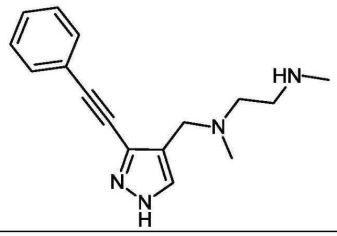
[1708] 특정 구현예들에서, R^3은 수소이다. 특정 구현예들에서, R^3은 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^3은 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^4는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^4는 비치환 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^4는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^x는 비치환 C_{1-4} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸)이다. 특정 구현예들에서, R^x는 메틸이다. 특정 구현예들에서, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 2 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 중 3 개 이상은 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서, V_{21}, V_{22}, V_{23} 및 V_{24} 4 개 전부는 $-CH_2-$이다. 특정 구현예들에서,

V_{23} 및 V_{24} 중 1 개 이상은 O 또는 -CH(OR^A)-이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 O이다. 특정 구현예들에서, V_{23}은 -CH(OR^A)-이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 O이다. 특정 구현예들에서, V_{24}는 -CH(OR^A)-이다. 특정 구현예들에서, z는 0이다. 특정 구현예들에서, R^G 중 1 개 이상의 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^G 두 경우는 수소이다. 특정 구현예들에서, R^{Ha}는 할로겐(예를 들어, 플루오르, 염소 또는 브롬)이다, 특정 구현예들에서, R^{Ha}는 플루오르이다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 탄소환 고리(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실)를 형성한다. 특정 구현예들에서, R^E기 2 개는 결합하여 비치환 사이클로프로필 고리를 형성한다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 수소이며, R^5는 수소이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 특정 구현예들에서, L_1은 결합이고, R^W는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 비치환 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 이소아밀이다.

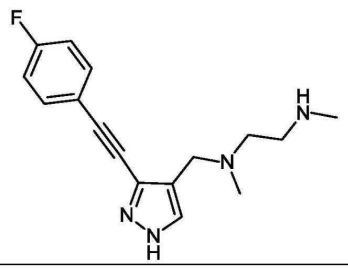
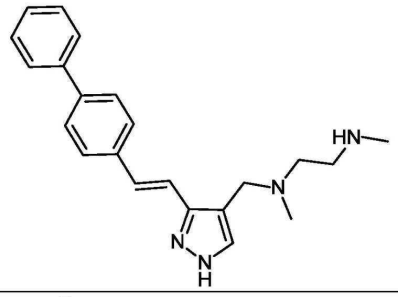
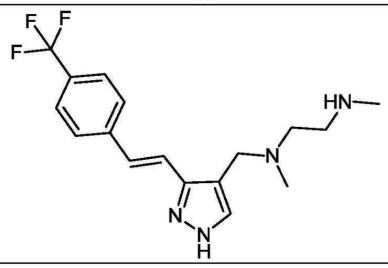
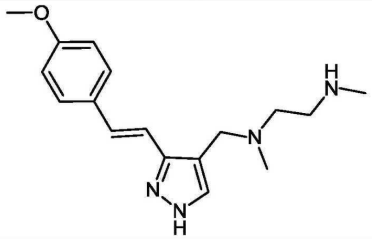
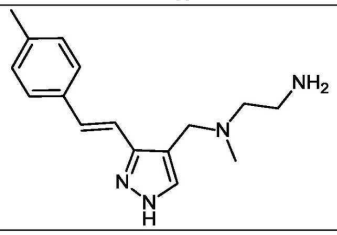
[1709] 특정 구현예들에서, 본 개시 내용은 표 1A, 표 1B에 나열되어 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[1710] [표 1]

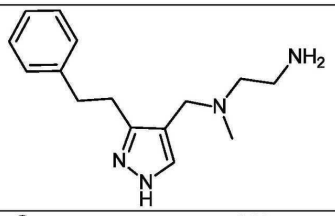
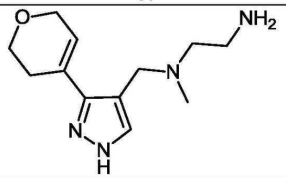
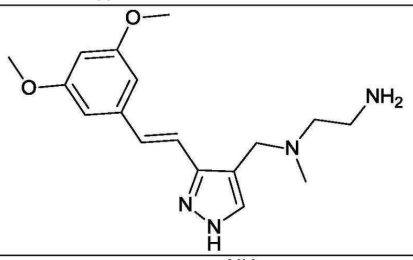
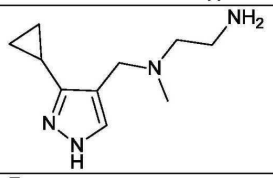
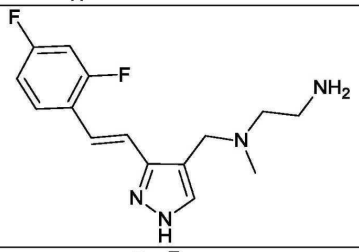
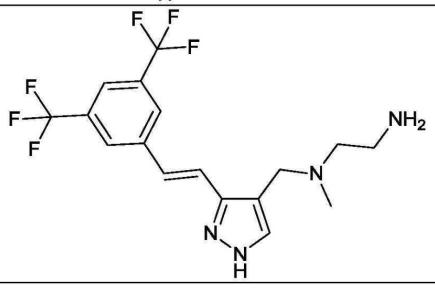
[1711] [표 1A]

예시적 화합물들		
화합물 번호	구조	LC-MS m/z (M+H)
1		299.30
2		325.30
3		269.30

[1712]

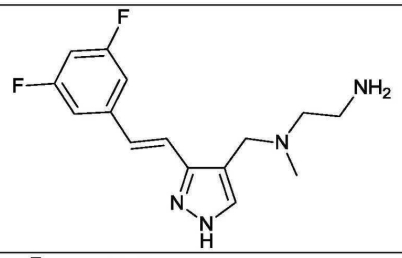
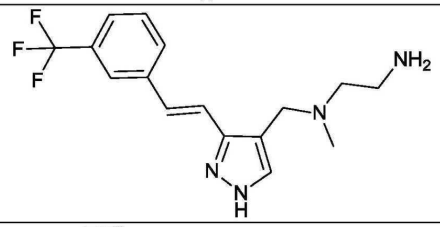
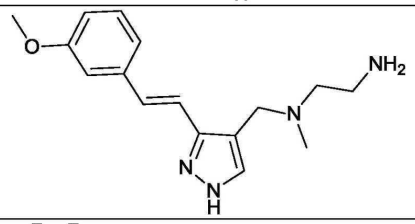
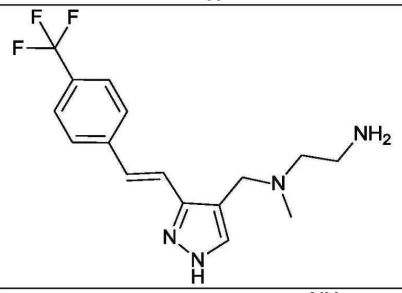
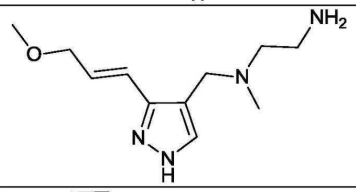
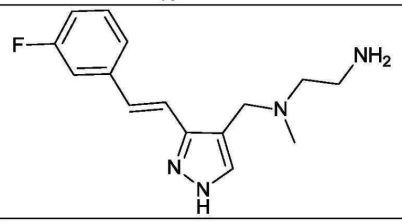
4		287.20
5		347.00
6		339.20
7		301.20
8		271.20

[1713]

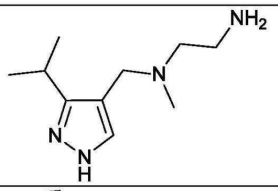
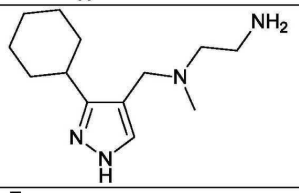
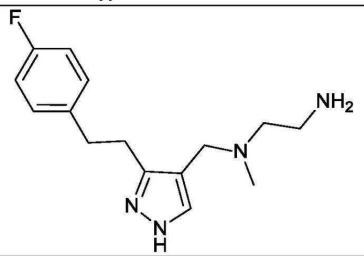
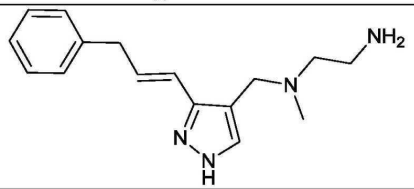
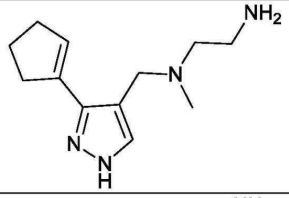
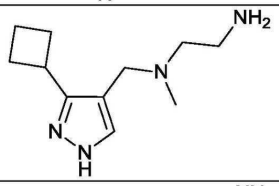
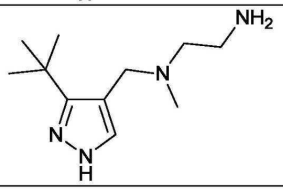
9		259.10
10		237.10
11		317.30
12		195.10
13		293.10
14		393.10

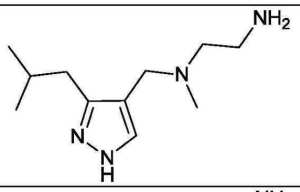
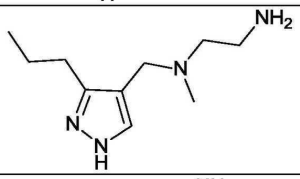
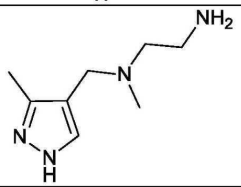
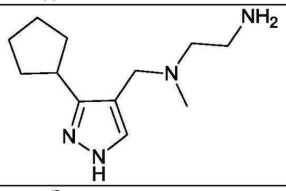
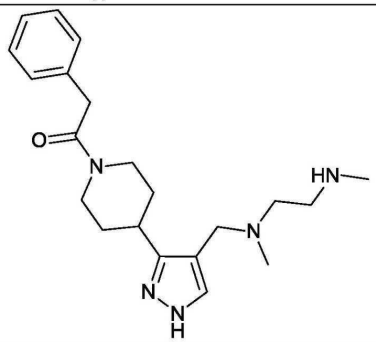
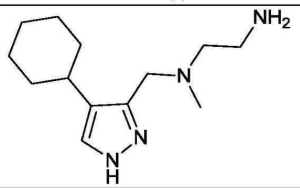
[1715]

[1717]

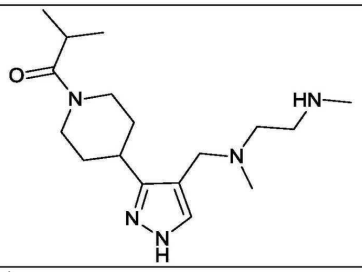
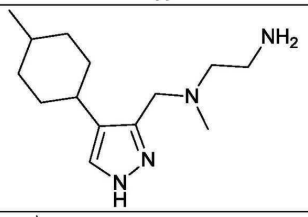
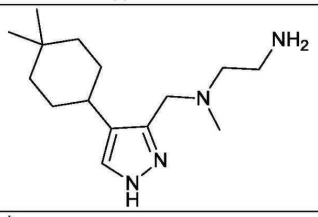
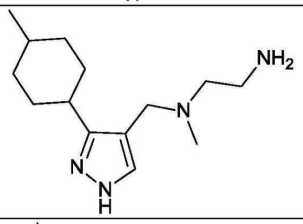
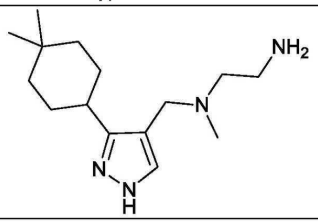
15		293.10
16		325.10
17		287.30
18		325.10
19		225.20
20		-

[1719]

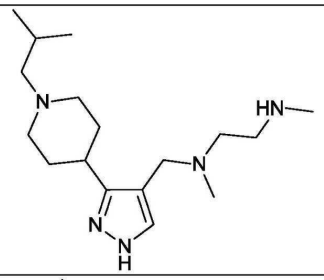
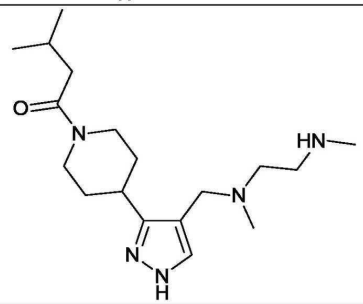
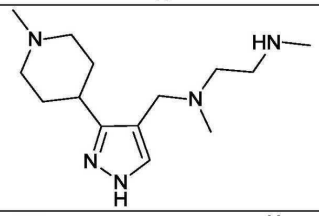
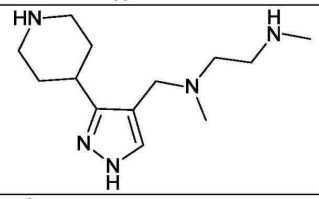
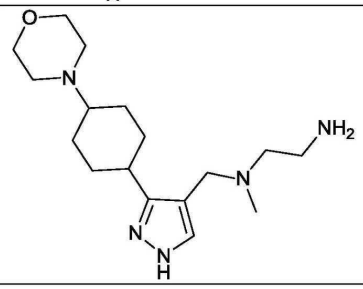
21		197.30
22		237.10
23		277.05
24		271.40
25		221.30
26		209.50
27		211.40

28		211.70
29		197.30
30		169.80
31		223.30
32		370.00
33		237.05

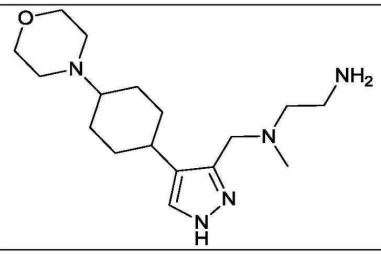
[1721]

34		322.15
35		251.00
36		265.05
37		251.10
38		265.10

[1723]

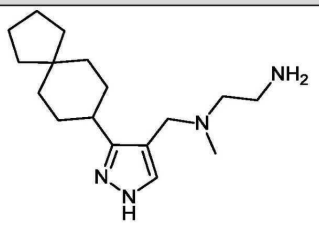
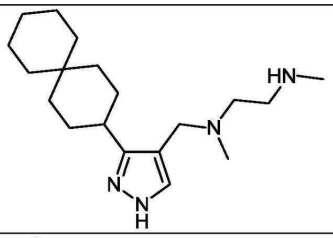
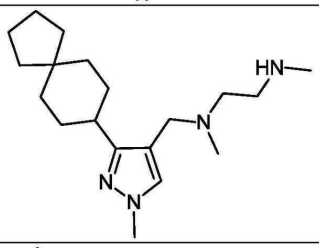
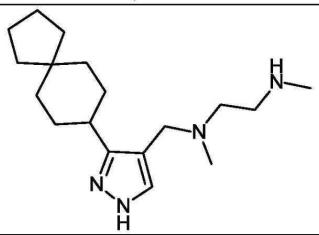
39		308.20
40		336.15
41		266.15
42		252.10
43		322.15

[1725]

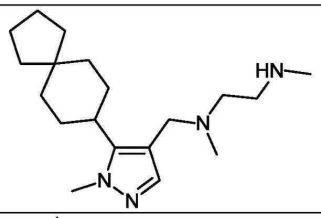
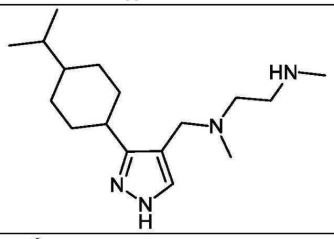
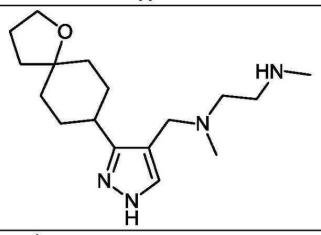
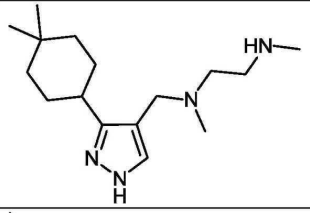
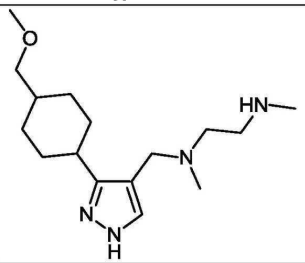
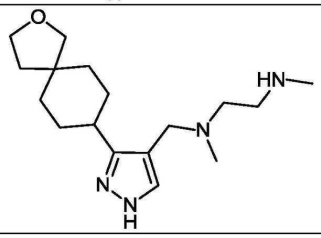
44		322.15

[1727]

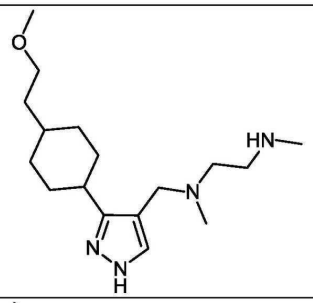
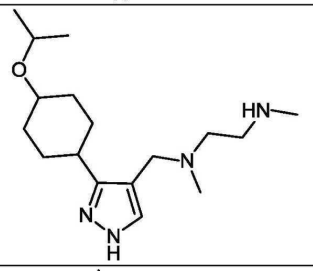
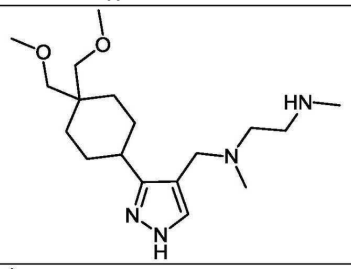
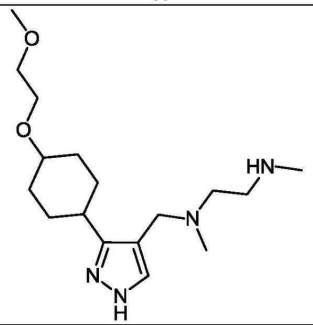
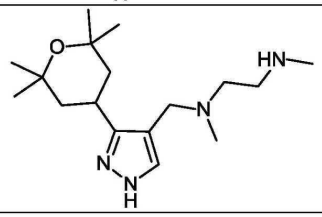
[1728] [표 1B]

예시적 화합물들		
화합물 번호	구조	LC-MS m/z (M+H)
45		291.15
46		319.15
47		319.15
48		305.15

[1729]

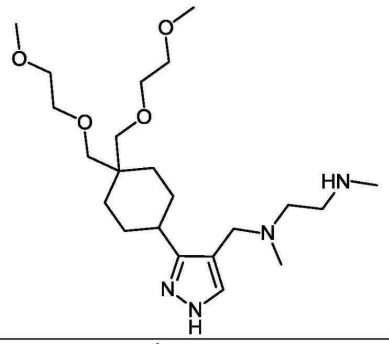
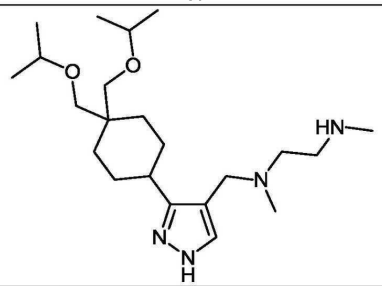
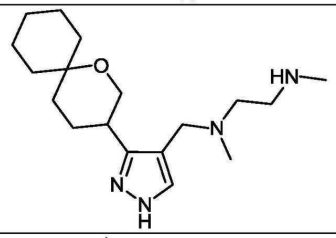
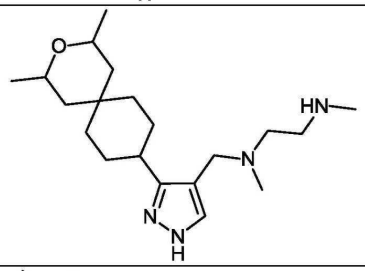
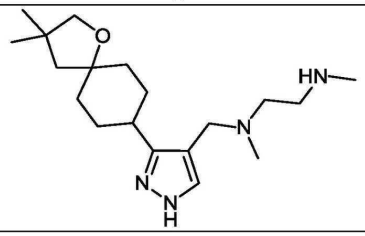
49		319.15
50		293.1
51		307.10
52		279.10
53		295.1
54		307.1

[1730]

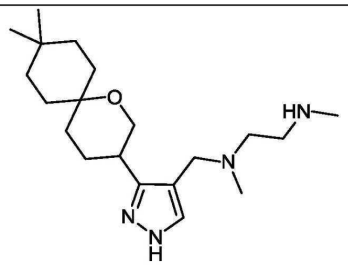
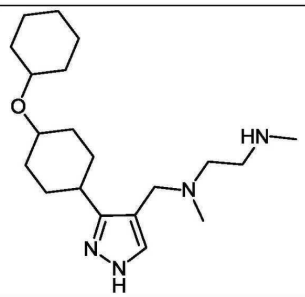
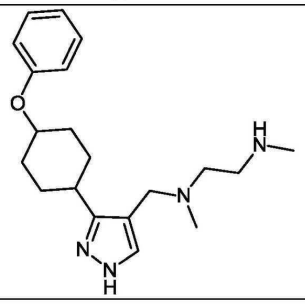
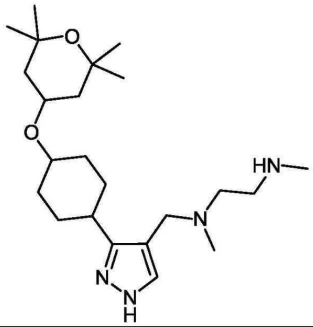
55		309.1
56		309.15
57		339.10
58		325.15
59		309.25

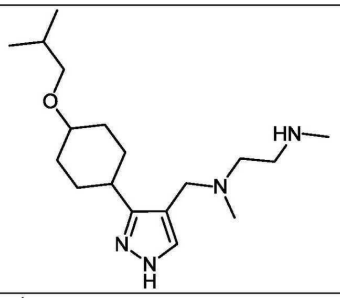
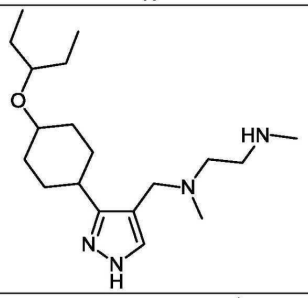
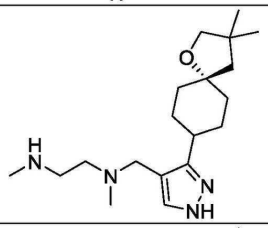
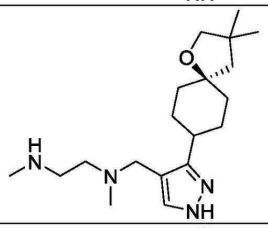
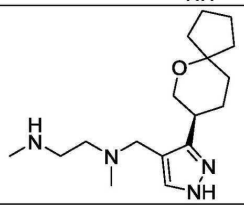
[1732]

[1734]

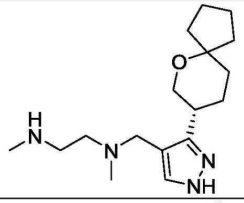
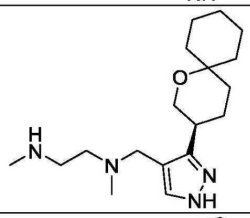
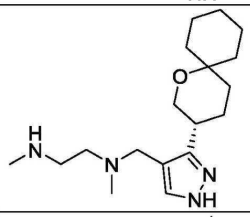
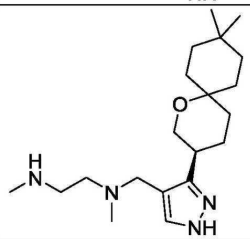
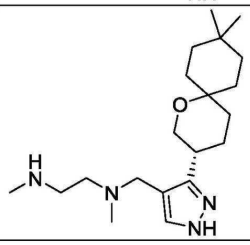
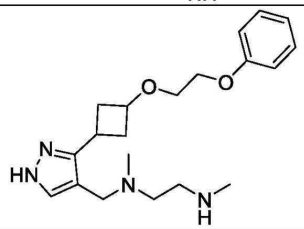
60		427.25
61		395.3
62		-
63		349.25
64		-

[1736]

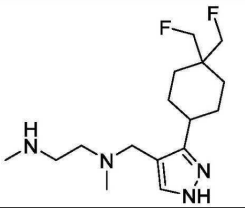
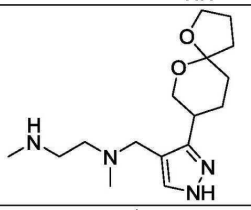
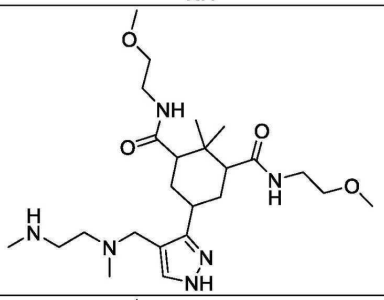
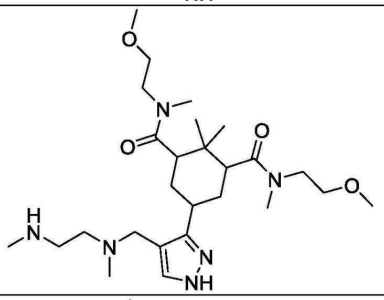
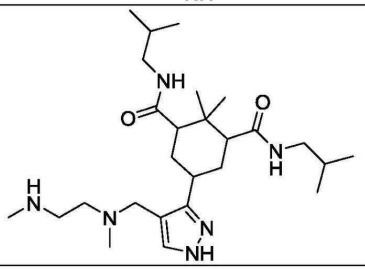
65		-
66		-
67		343.15
68		-

69		-
70		337.2
71		-
72		-
73		-

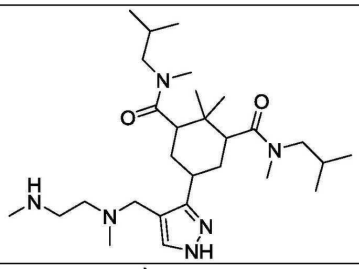
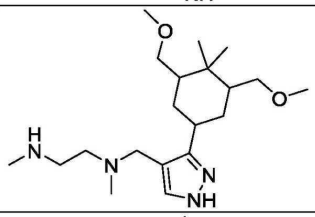
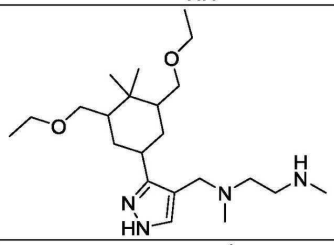
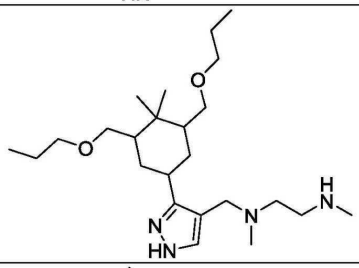
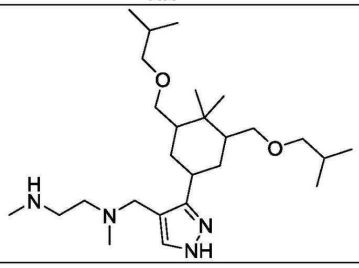
[1738]

74		-
75		-
76		-
77		-
78		-
79		-

[1740]

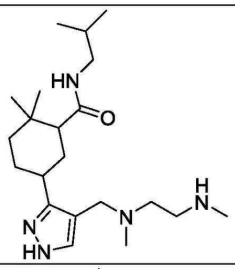
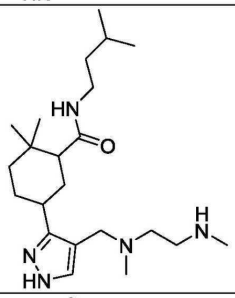
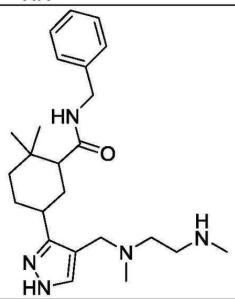
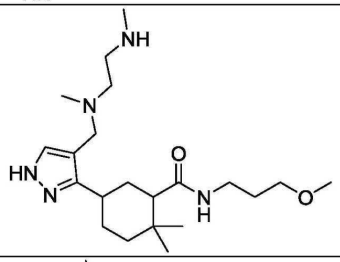
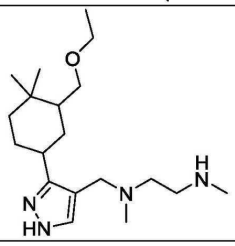
80		-
81		-
82		-
83		-
84		-

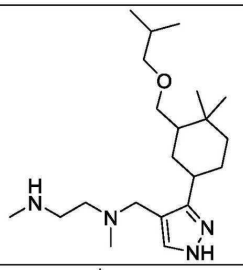
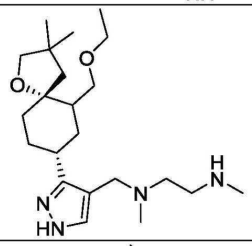
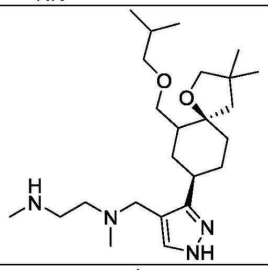
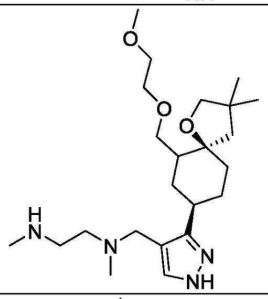
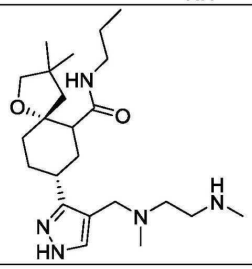
[1742]

85		-
86		-
87		-
88		-
89		-

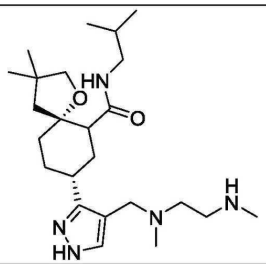
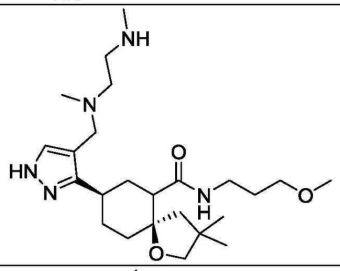
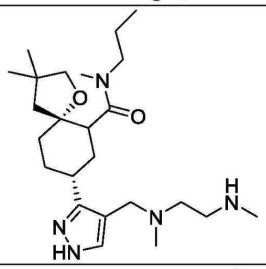
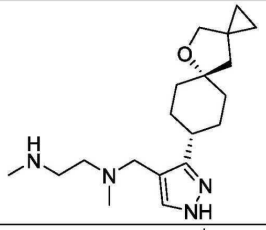
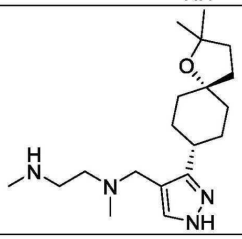
[1744]

[1746]

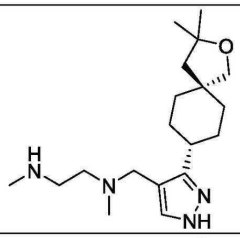
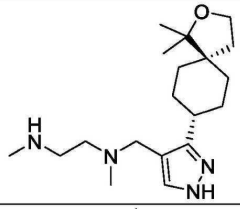
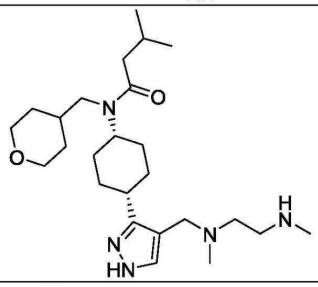
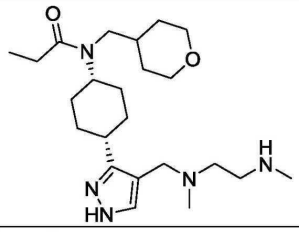
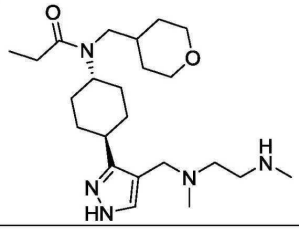
90		-
91		-
92		-
93		-
94		-

95		-
96		-
97		-
98		-
99		-

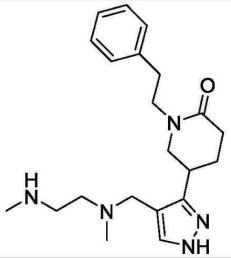
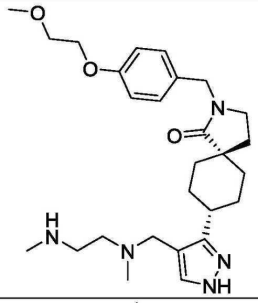
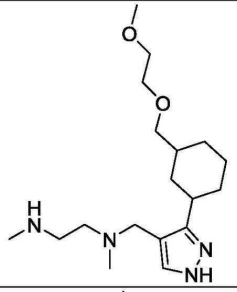
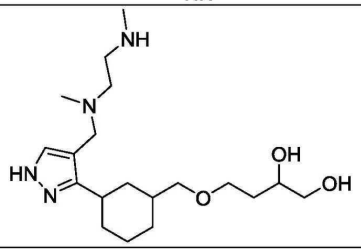
[1748]

100		-
101		-
102		-
103		-
104		-

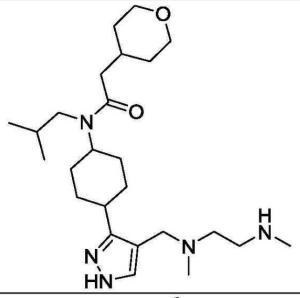
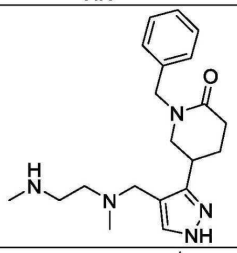
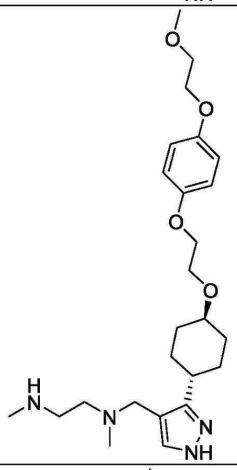
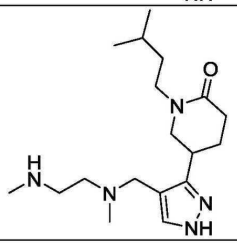
[1750]

105		-
106		-
107		448.4
108		420.2
109		420.2

[1752]

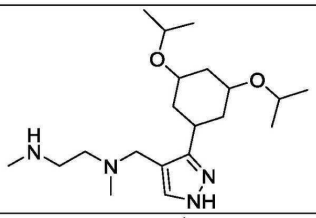
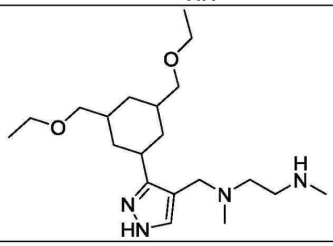
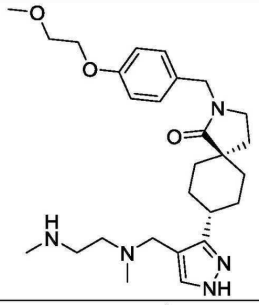
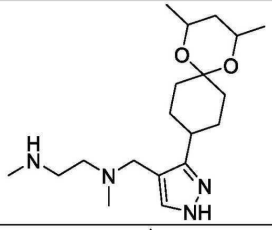
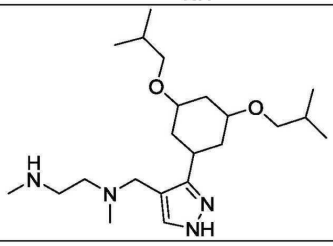
110		370.1
111		484.2
112		339.15
113		369.25

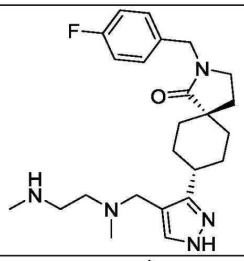
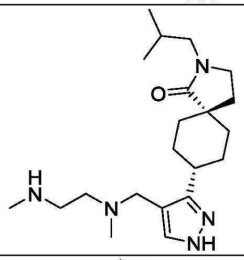
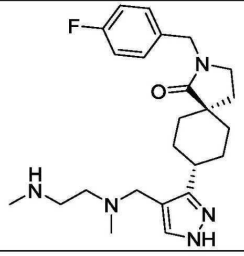
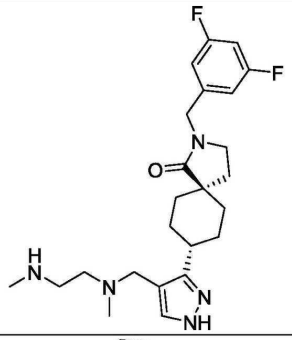
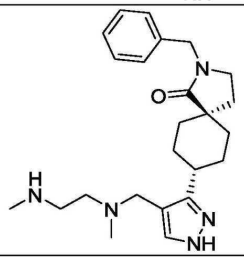
[1754]

114		448.3
115		356.15
116		461.4
117		336.2

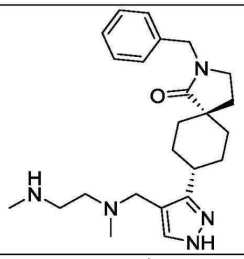
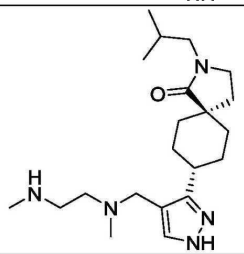
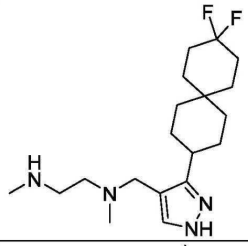
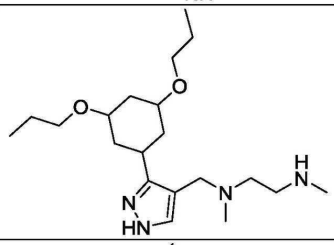
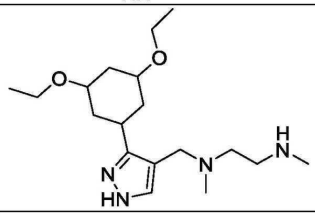
[1756]

[1758]

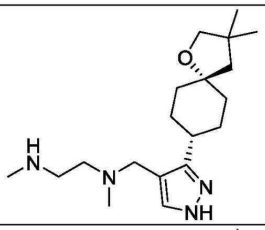
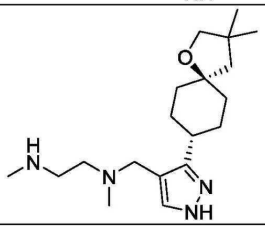
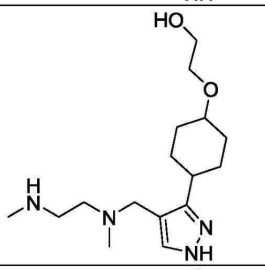
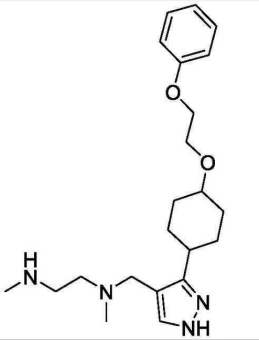
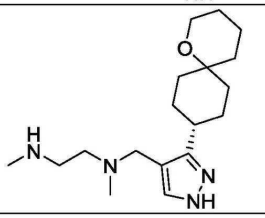
118		367.3
119		367.3
120		484.35
121		351.25
122		395.25

123		428.3
124		376.3
125		428.3
126		446.3
127		410.25

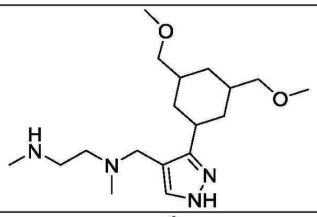
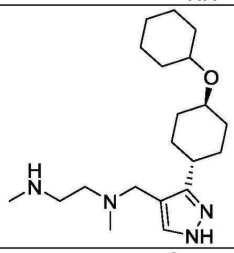
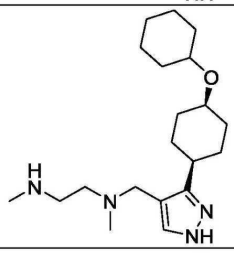
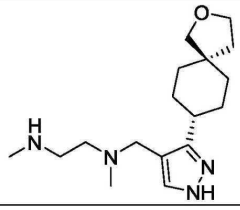
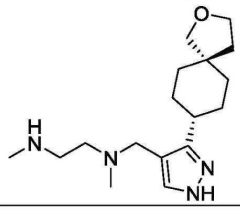
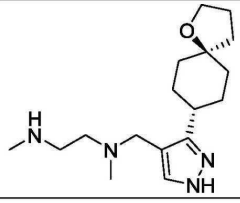
[1760]

128		410.3
129		376.3
130		355.25
131		367.3
132		339.2

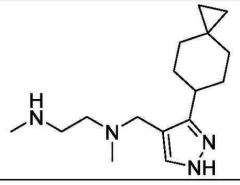
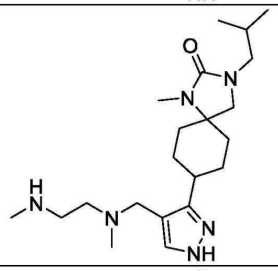
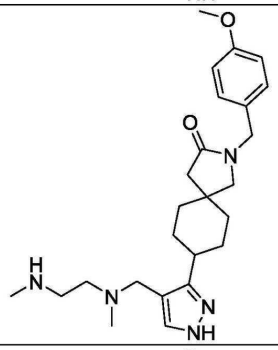
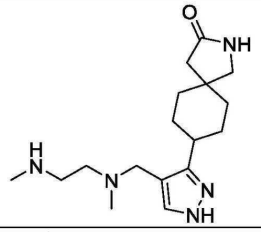
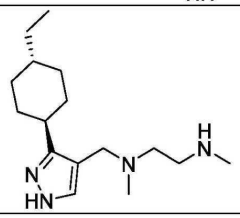
[1762]

133		335.2
134		335.2
135		311.25
136		387.3
137		321.1

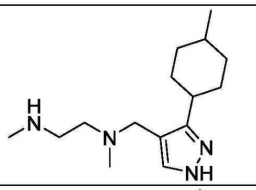
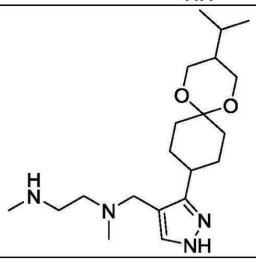
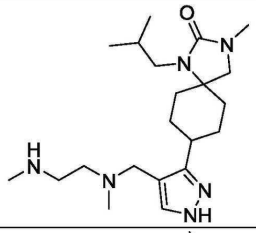
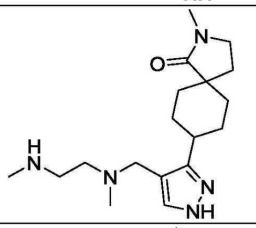
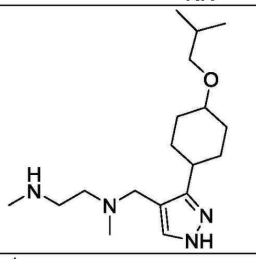
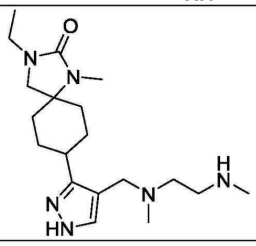
[1764]

138		339.1
139		349.25
140		349.25
141		307.15
142		307.15
143		307.25

[1766]

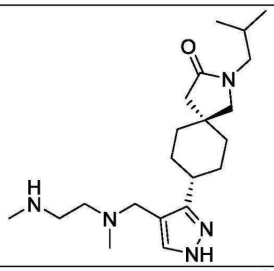
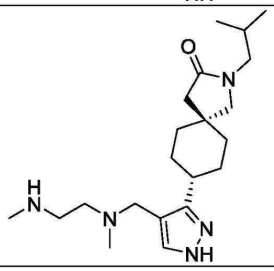
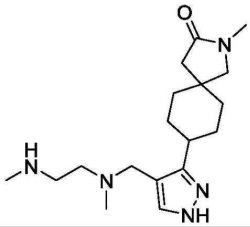
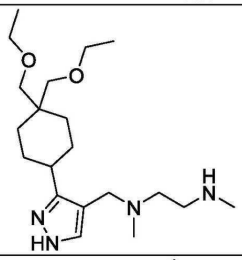
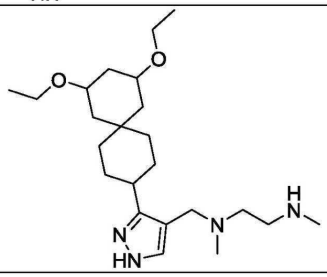
144		277.15
145		391.15
146		440.15
147		320.1
148		279.25

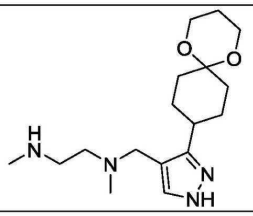
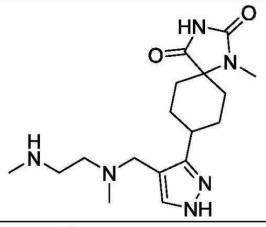
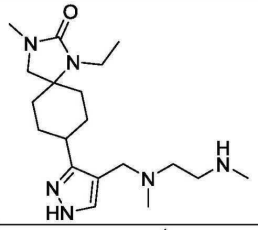
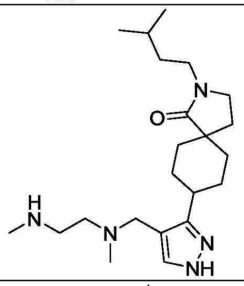
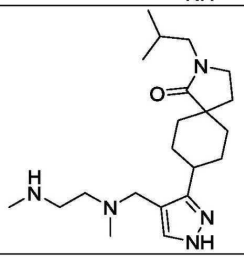
[1768]

149		265.1
150		365.25
151		391.3
152		334.15
153		323.15
154		363.15

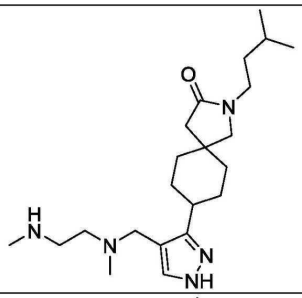
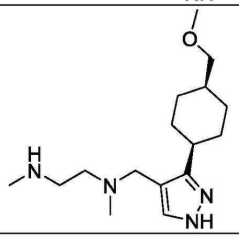
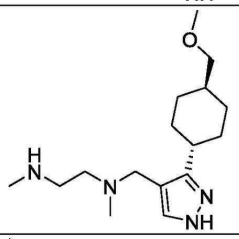
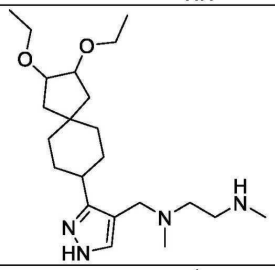
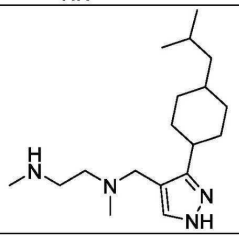
[1770]

[1772]

155		376.25
156		376.25
157		334.15
158		367.2
159		407.35

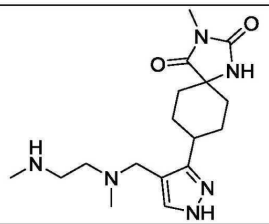
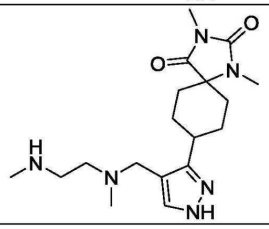
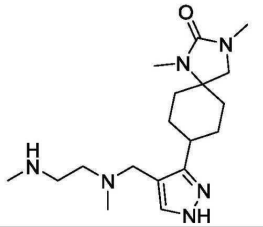
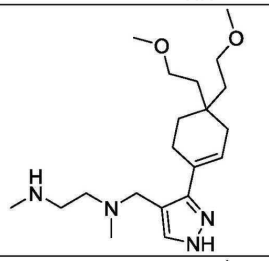
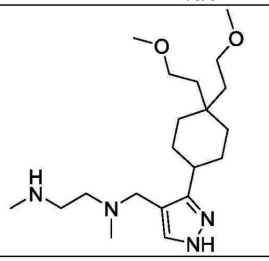
160		323.2
161		349
162		363.05
163		390.3
164		376.25

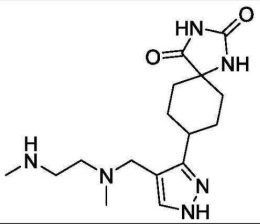
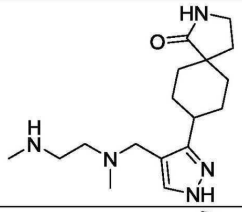
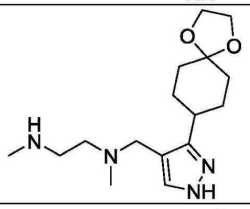
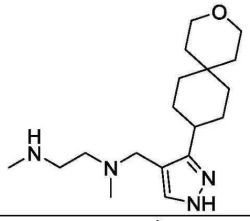
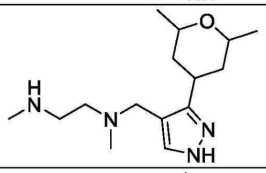
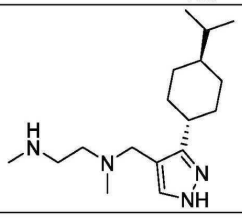
[1774]

165		390.3
166		295.1
167		295.1
168		393.3
169		307.15

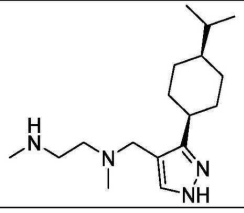
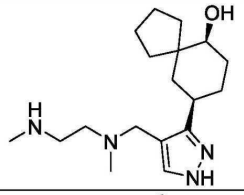
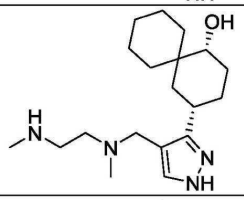
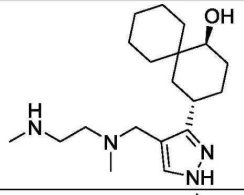
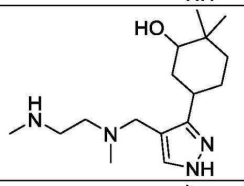
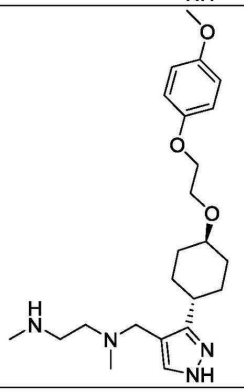
[1776]

[1778]

170		349.15
171		363.2
172		349.2
173		365.2
174		367.35

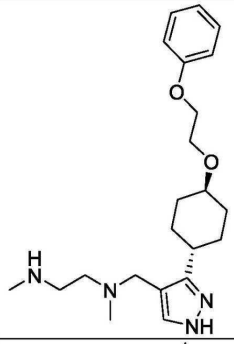
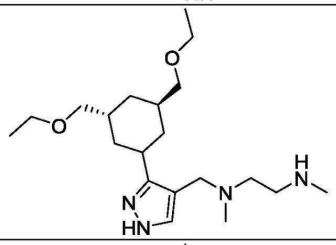
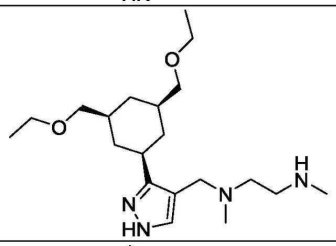
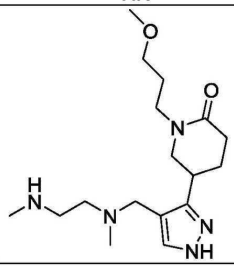
175		335.1
176		320.1
177		309.1
178		321.05
179		281.1
180		293.15

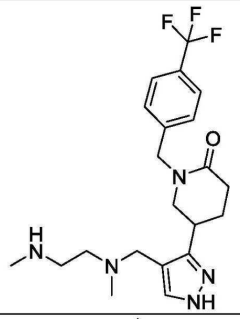
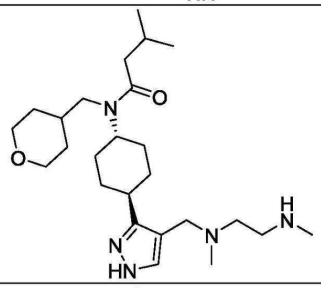
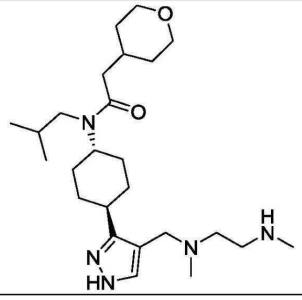
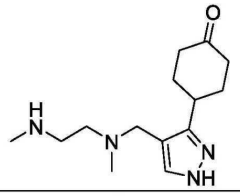
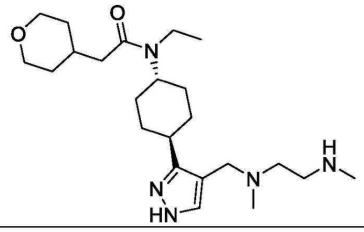
[1780]

181		293.15
182		321.3
183		-
184		-
185		295.05
186		417.10

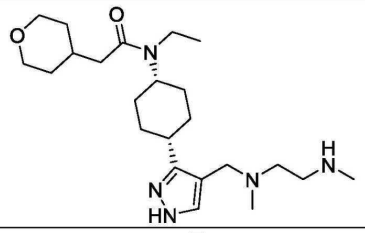
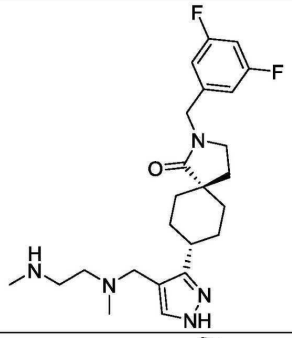
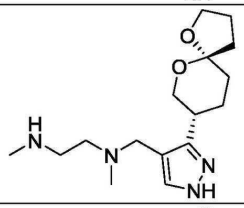
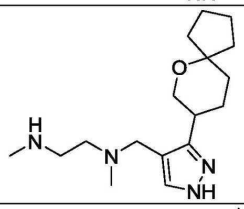
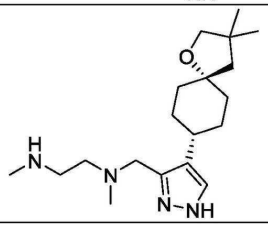
[1782]

[1784]

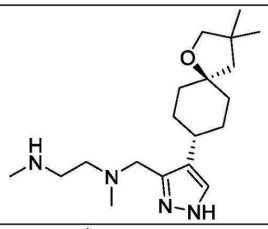
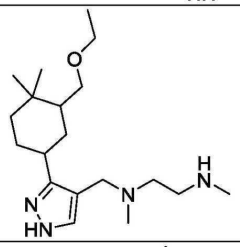
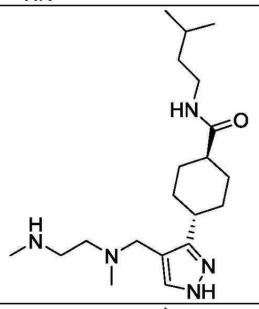
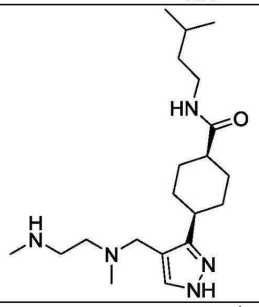
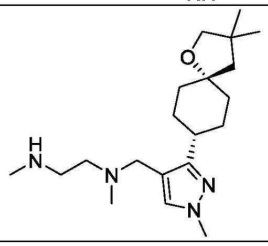
187		387.10
188		367.2
189		367.2
190		338.1

191		424.2
192		448.2
193		448.4
194		265.1
195		420.4

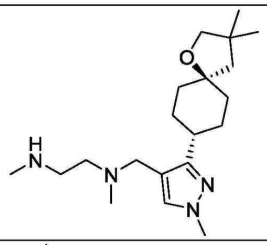
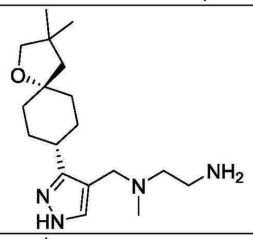
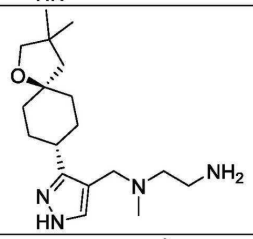
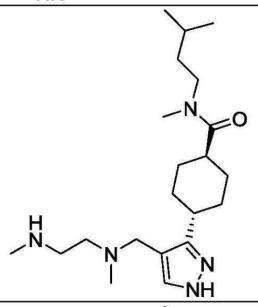
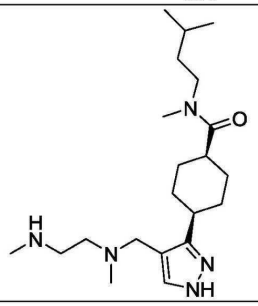
[1786]

196		420.5
197		446.2
198		309.2
199		307.15
200		335.1

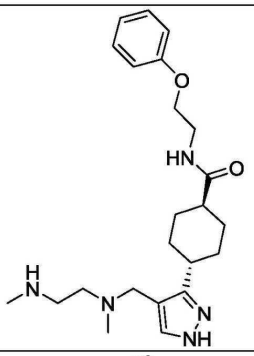
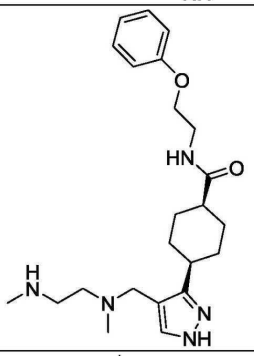
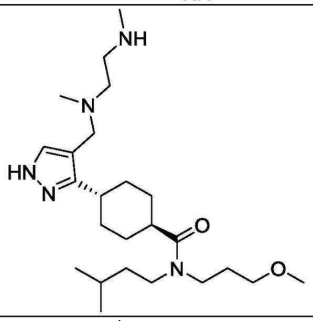
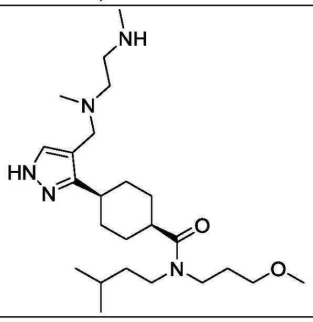
[1788]

201		335.2
202		337.1
203		364.2
204		364.2
205		349.2

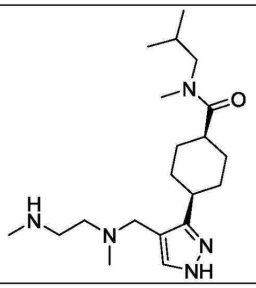
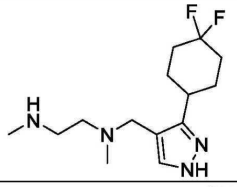
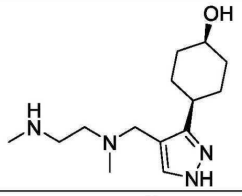
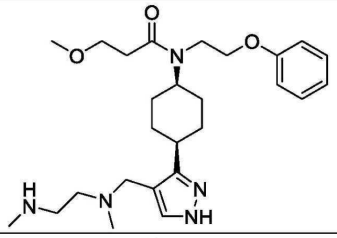
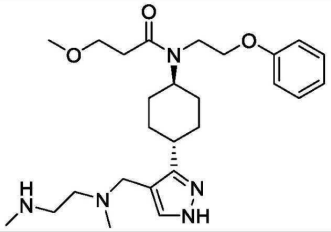
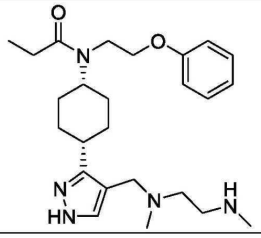
[1790]

206		349.15
207		321.15
208		321.1
209		378.2
210		378.2

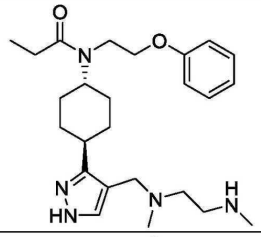
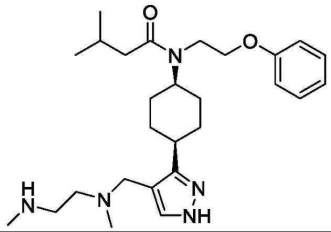
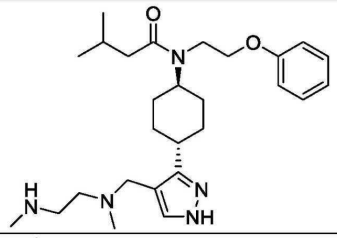
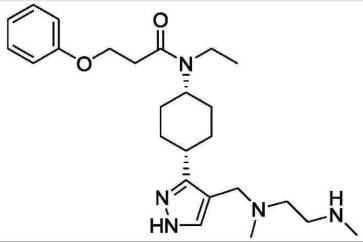
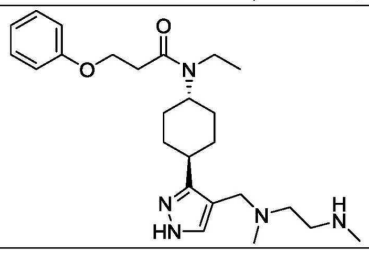
[1792]

211		414.1
212		414.1
213		436.2
214		436.2

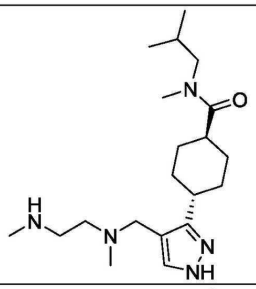
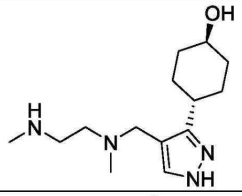
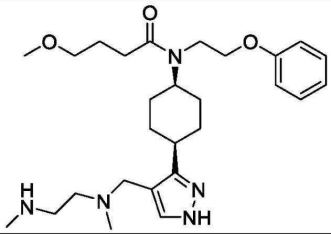
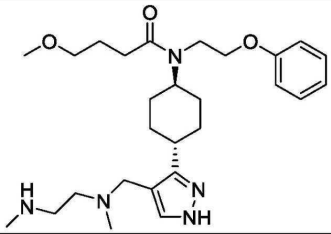
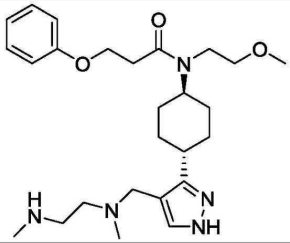
[1794]

215		364.2
216		287.05
217		267.05
218		472.4
219		472.4
220		442.2

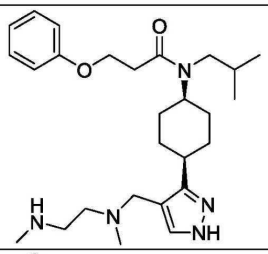
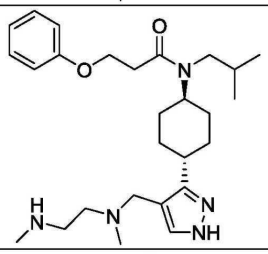
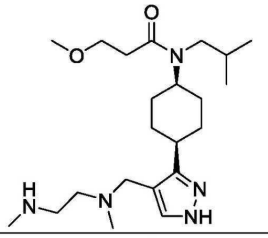
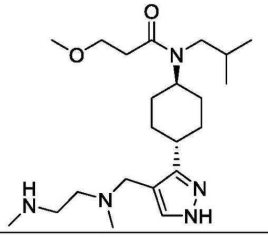
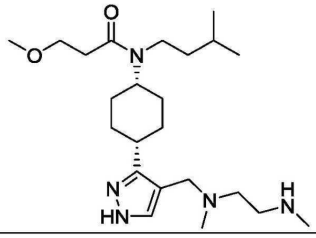
[1796]

221		442.2
222		470.2
223		470.4
224		442.3
225		442.3

[1798]

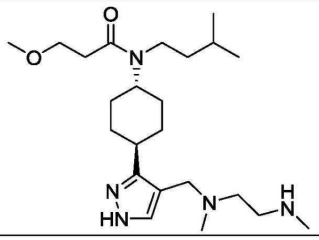
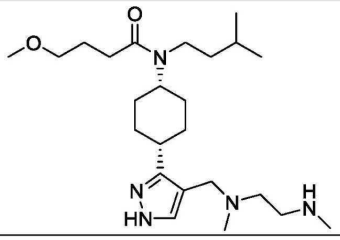
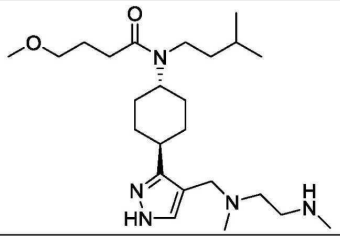
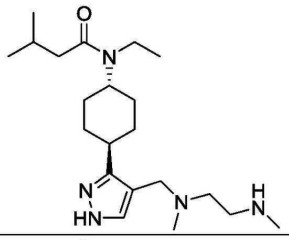
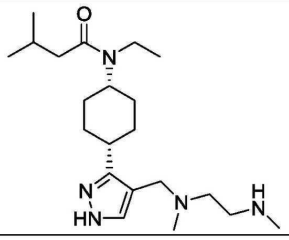
226		364.2
227		267.05
228		486.4
229		486.4
230		472.4

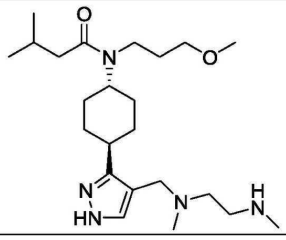
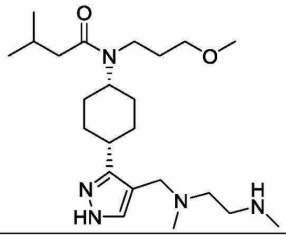
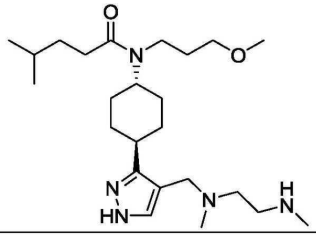
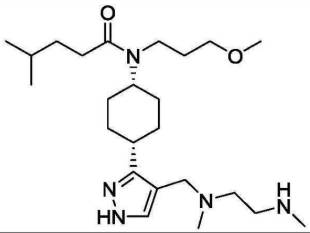
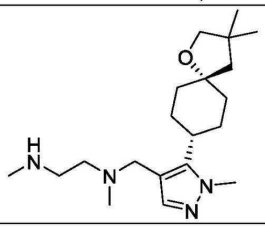
[1800]

231		470.2
232		470.2
233		408.2
234		408.2
235		422.4

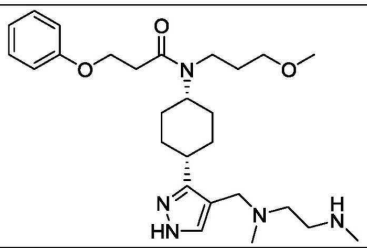
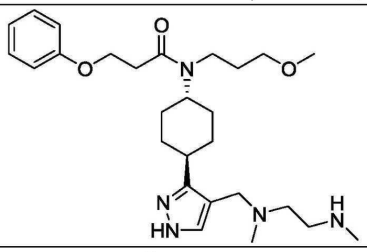
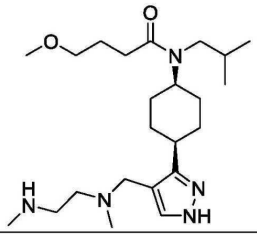
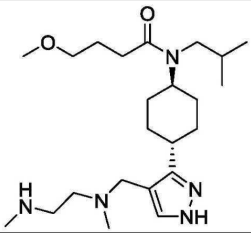
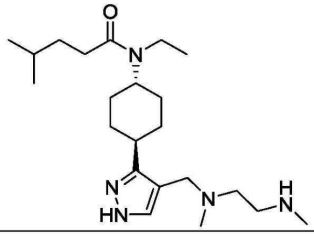
[1802]

[1804]

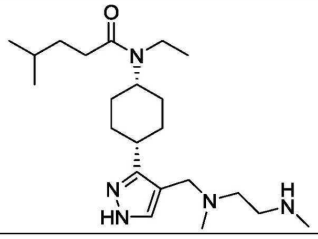
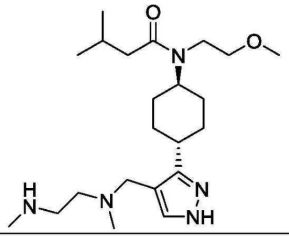
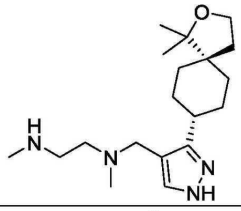
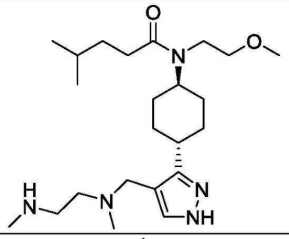
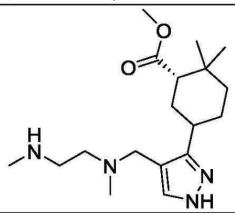
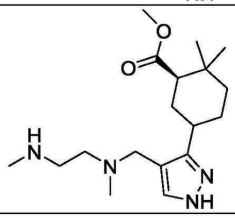
236		422.4
237		436.4
238		436.4
239		378.3
240		378.3

241		422.2
242		422.2
243		436.2
244		436.2
245		349.1

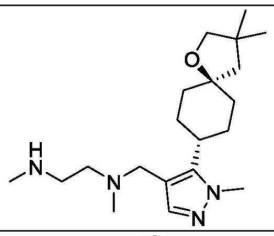
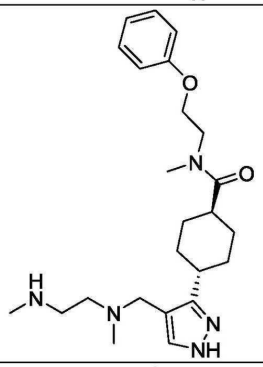
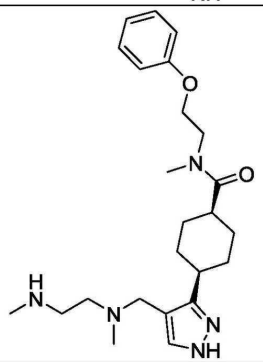
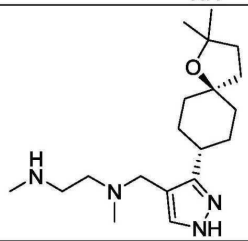
[1806]

246		486.3
247		486.3
248		422.3
249		422.3
250		392.2

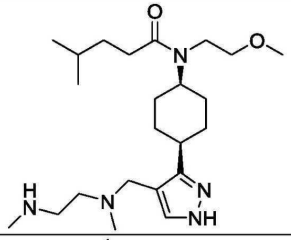
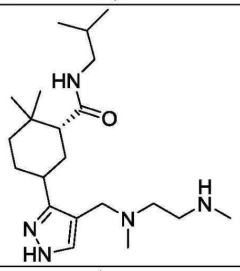
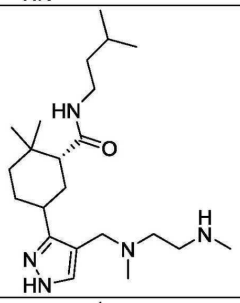
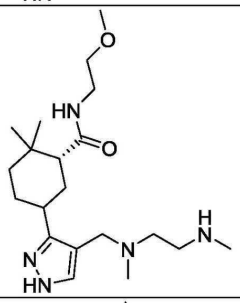
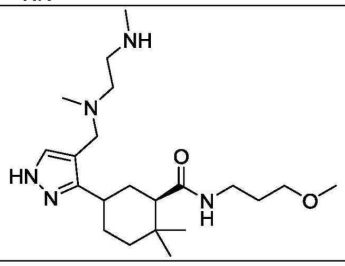
[1808]

251		392.3
252		408.2
253		335.2
254		422.3
255		-
256		337.5

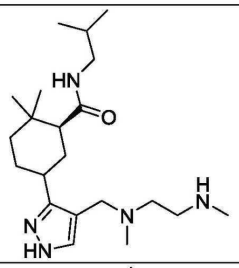
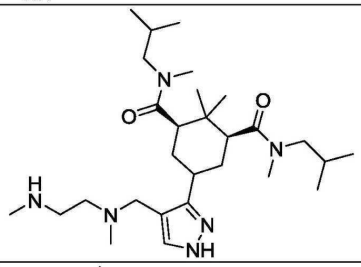
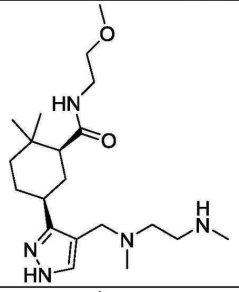
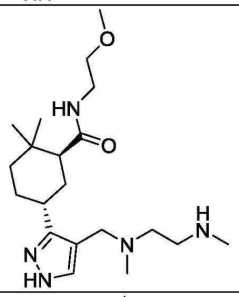
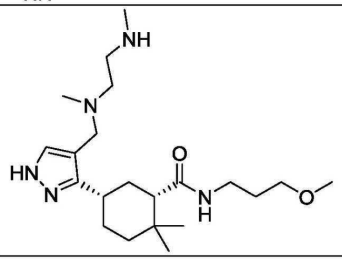
[1810]

257		349.2
258		428.1
259		428.1
260		335.1

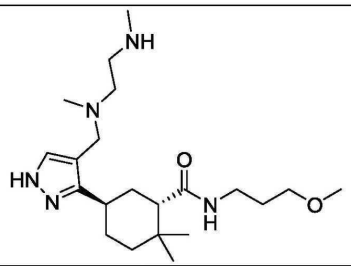
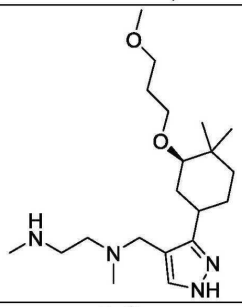
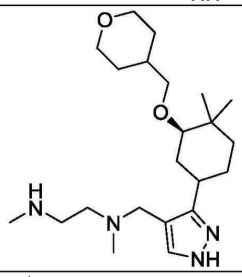
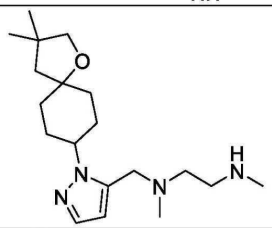
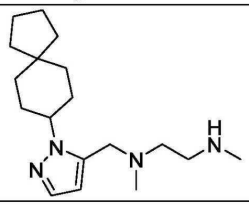
[1812]

261		422.3
262		378.2
263		392.2
264		380.2
265		394.2

[1814]

266		378.15
267		505.2
268		380.3
269		380.3
270		394.3

[1816]

271		394.5
272		367.15
273		393.21
274		335.1
275		305.4

[1818]

[1819] 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 야생형 PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8을 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 돌연변이체 RMT를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은, 예를 들어 본원에 기술된 분석법에서 측정된 바에 따르면 PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8을 억제한다. 특정 구현예들에서, RMT는 인간으로부터 유래한 것이다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 IC_{50} 10 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 IC_{50} 1 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 IC_{50} 0.1 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 IC_{50} 0.01 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 10 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 12 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 3 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현

예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 12 μM 이하에서 PRMT1을 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 3 μM 이하에서 PRMT1을 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 1 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 세포 내 EC_{30} 0.1 μM 이하에서 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6 및/또는 PRMT8)를 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 EC_{50} 10 μM 이하에서 세포 증식을 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 EC_{50} 1 μM 이하에서 세포 증식을 억제한다. 특정 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 EC_{50} 0.1 μM 이하에서 세포 증식을 억제한다.

[1820] RMT는 야생형 또는 임의의 돌연변이체 또는 변이체일 수 있음이 당업자들에 의해 이해될 것이다.

[1821] 본 개시 내용은, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 본원에 기술된 바와 같이 포함하고, 선택적으로는 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물들 또는 이것들의 염들은 다양한 형태, 예를 들어 비결정형, 수화물, 용매화물 또는 다형체로서 존재할 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 조성물은 본원에 기술된 화합물을 2 개 이상 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 약학 조성물 중 유효량만큼 제공된다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료학적 유효량이다. 특정 구현예에서, 유효량은 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8)를 억제하는데 유효한 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 RMT 매개 질환(예를 들어, PRMT1, PRMT3, CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8 매개 질환)을 치료하는데 유효한 양이다. 특정 구현예에서, 유효량은 예방학적 유효량이다. 특정 구현예에서, 유효량은 RMT 매개 질환을 예방하는데 유효한 양이다.

[1822] 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 원하는 구체적 투여형에 적합하도록, 임의 및 모든 용매, 희석제 또는 기타 다른 액체 비이클, 분산액, 현탁 보조제, 계면활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제 및 윤활제 등을 포함한다. 약학 조성물 제제들을 제형화 및/또는 제조함에 있어서 일반적인 고려 사항들은, 예를 들어 문헌[*Remington뭩 Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 확인될 수 있다.

[1823] 본원에 개시된 약학 조성물은 제약업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 이와 같은 제조 방법은, 본원에 기술된 화합물(“활성성분”을 담체 및/또는 1 개 이상의 기타 다른 보조 성분들과 합한 다음, 필요 및/또는 요망에 따라서, 상기 생성물을 원하는 단일 투여 단위 또는 복수 투여 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[1824] 약학 조성물은 단일 단위 투여량 및/또는 단일 단위 투여량들 다수 개로서 대량으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, “단위 투여량”소정량의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 개별 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 피험체에 투여될 활성 성분의 투여량, 및/또는 이와 같은 투여량의 편리한 분할량, 예를 들어 이와 같은 투여량의 2 분의 1 또는 3 분의 1과 같다.

[1825] 본 개시 내용의 약학 조성물 중 활성 성분, 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 임의의 추가 성분의 상대량은, 치료될 피험체의 동일성, 크기 및/또는 상태에 따라서 달라질 것이며, 또한 조성물이 투여될 경로에 따라서도 달라질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 활성 성분을 0.1% 내지 100%(w/w) 포함할 수 있다.

[1826] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 멸균처리된다.

[1827] 본원에 제공된 약학 조성물의 제조에 사용되는, 약학적으로 허용 가능한 부형제로서는, 비활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 계면활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예를 들어 코코아 버터와 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제도 본 발명의 조성물 중에 존재할 수 있다.

[1828] 예시적 희석제로서는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산2칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 솔비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 무수 전분, 옥수수 전분, 분당 및 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1829] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제로서는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 전분 글리콜산나트륨, 점토, 알긴산, 구아검, 감귤 펄프, 아가, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재, 천연 해면, 양이온 교환 수지, 탄산칼슘, 규

산염, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 나트륨 카복시메틸 전분(전분 글리콜산나트륨), 카복시메틸 셀룰로스, 가교 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스카멜로스), 메틸셀룰로스, 전호화 전분(전분 1500), 미세 결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄(비검(Veegum)), 라우릴황산나트륨, 4 차 암모늄 화합물 및 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1830] 예시적 계면활성제 및/또는 유화제로서는, 천연 유화제(예를 들어, 아카시아, 아가, 알긴산, 알긴산나트륨, 트래거칸트, 콘드럭스(chondrux), 콜레스테롤, 잔탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드성 점토(예를 들어, 벤토나이트(규산알루미늄) 및 비검(규산마그네슘알루미늄)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올(예를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 모노스테아르산트리아세틴, 디스테아르산에틸렌글리콜, 모노스테아르산글리세릴 및 모노스테아르산프로필렌글리콜, 폴리비닐 알코올), 카르보머(예를 들어, 카복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체 및 카복시비닐 중합체), 캐러기난, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 솔비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 솔비탄모노라우르산폴리옥시에틸렌(트윈 20(Tween 20)), 폴리옥시에틸렌 솔비탄(트윈 60), 솔비탄모노올레산 폴리옥시에틸렌(트윈 80), 모노팔미트산솔비탄(스판 40(Span 40)), 모노스테아르산솔비탄(스판 60), 트리스테아르산솔비탄(스판 65), 모노올레산글리세릴, 모노올레산솔비탄(스판 80)), 폴리옥시에틸렌 에스테르(예를 들어, 모노스테아르산폴리옥시에틸렌(Myrj 45), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유, 폴리에톡시화 피마자유, 스테아르산폴리옥시에틸렌 및 솔루톨(Solutol)), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예를 들어, 크레모포(Cremophor)™), 폴리옥시에틸렌 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(Brij 30)), 폴리(비닐-피롤리돈), 모노라우르산디에틸렌글리콜, 올레산트리에탄올아민, 올레산나트륨, 올레산칼륨, 올레산에틸, 올레산, 라우르산에틸, 라우릴황산나트륨, 플루로닉 F68(Pluronic F68), 폴록사머 188(Poloxamer 188), 브롬화세트리모늄, 염화세틸피리디늄, 염화벤잘코늄, 나트륨 도쿠세이트 및/또는 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1831] 예시적 결합제로서는 전분(예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당(예를 들어, 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 천연 및 합성 고무(예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스(Irish moss) 추출물, 판워 고무(panwar gum), 가티 고무, 이사폴 껍질의 점질물, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 미세 결정질 셀룰로스, 아세트산셀룰로스, 폴리(비틸-피롤리돈), 규산마그네슘알루미늄(비검) 및 잎갈 나무 아라보갈락탄), 알긴산염, 폴리산화에틸렌, 폴리에틸렌글리콜, 무기 칼슘 염, 규산, 폴리메타크릴산염, 왁스, 물, 알코올 및/또는 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1832] 예시적 보존제로서는 항산화제, 킬레이트제, 항미생물성 보존제, 항진균성 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제 및 기타 다른 보존제를 포함한다.

[1833] 예시적 항산화제로서는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 팔미트산아코빌, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 갈산프로필, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨을 포함한다.

[1834] 예시적 킬레이트제로서는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염과 수화물(예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산2나트륨, 에데트산3나트륨, 에데트산칼슘2나트륨 및 에데트산2칼륨 등), 시트르산 및 이의 염과 수화물(예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 이의 염과 수화물, 말산 및 이의 염과 수화물, 인산 및 이의 염과 수화물, 그리고 주석산 및 이의 염과 수화물을 포함한다. 예시적 항미생물성 보존제로서는 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리마이드, 염화세틸피리디늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 클로로자일레놀, 크레솔, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미두레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸알코올, 페닐질산수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살을 포함한다.

[1835] 예시적 항진균성 보존제로서는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르빈산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨 및 소르빈산을 포함한다.

[1836] 예시적 알코올 보존제로서는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조산염 및 페닐에틸알코올을 포함한다. 예시적 산성 보존제로서는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 탈수소아세트산, 아스코르브산, 소르빈산 및 피트산을 포함한다.

[1837] 기타 다른 보존제로서는 토코페롤, 아세트산토코페롤, 메실산데테록심, 세트리마이드, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌디아민, 라우릴황산나트륨(SLS), 라우릴에테르황산나트륨(SLES),

중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글라이던트 플러스(Glydant Plus), 페노닙(Phenonip), 메틸파라벤, 저멀 115(Germall 115), 저마벤 II(Germaben II), 네올론(Neolone), 케이톤(Kathon) 및 유자일(Euxyl)을 포함한다. 특정 구현예에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 구현예에서, 보존제는 킬레이트제이다.

[1838] 예시적 완충제로서는 시트르산염 완충 용액, 아세트산염 완충 용액, 인산염 완충 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 젖산칼슘, 프로판산, 레불론산칼슘, 펜탄산, 2염기성 인산칼슘, 인산, 3염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 2염기성 인산칼륨, 1염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 젖산나트륨, 2염기성 인산나트륨, 1염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 무발열원수, 등장성 염수, 링거 용액, 에틸 알코올 및 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1839] 예시적 윤활제로서는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 베헨산글리세릴, 수소화 식물성유, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 루신, 라우릴황산마그네슘, 라우릴황산나트륨 및 이것들의 혼합물을 포함한다.

[1840] 예시적 천연유로서는 아몬드유, 행인유, 아보카도유, 바바수유, 베르가못유, 블랙커런트씨유, 보리지유, 케이드유, 카모마일유, 카놀라유, 캐러웨이유, 카나우바유, 피마자유, 시나몬유, 코코아버터유, 코코넛유, 대구 간유, 커피유, 옥수수유, 면실유, 에뮤유, 유칼립투스유, 달맞이꽃유, 어유, 아마씨유, 게라니올유, 돌호박유, 포도씨유, 헤이즐넛유, 히솝유, 미리스트산이소프로필, 호호바유, 쿠쿠이유, 라반딘유, 라벤더유, 레몬유, 산창자유, 마카다미아넛유, 당아욱유, 망고씨유, 메도우폼씨유, 밍크유, 육두구유, 올리브유, 오렌지유, 오렌지 라피유(orange roughy oil), 팜유, 팜핵유, 도핵유, 낙화생유, 양귀비씨유, 호박씨유, 채종유, 미강유, 로즈마리유, 홍화유, 백단유, 사스쿠아나유(sasquana oil), 세이버리유(savoury oil), 산자 나무유(sea buckthorn oil), 참깨유, 셰어 버터유, 실리콘유, 대두유, 해바라기유, 티트리유, 엉겅퀴유, 동백유, 베티버유, 호도유 및 밀 배아유를 포함한다. 예시적 합성 오일로서는 스테아르산부틸, 카프릴산 트리글리세라이드, 카프르산 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 세바스산디에틸, 디메티콘 360, 미리스트산이소프로필, 광유, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘유 및 이것들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[1841] 경구 투여 및 비경구 투여용 액체 투여형으로서는 약학적으로 허용 가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 액체 투여형은, 활성 성분 이외에도 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어 물 또는 기타 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 탄산에틸, 아세트산에틸, 벤질 알코올, 벤조산벤질, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(예를 들어, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로퍼푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르, 그리고 이것들의 혼합물을 포함할 수 있다. 비활성 희석제 이외에도, 경구 투여용 조성물은 보조제, 예를 들어 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 관한 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 가용화제, 예를 들어 크레모포™, 알코올, 오일, 변성 오일, 글리콜, 폴리소르빈산염, 사이클로덱스트린, 중합체 및 이것들의 혼합물과 혼합된다.

[1842] 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 무독성의 비경구 허용 가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 허용 가능한 비이클과 용매 중에서도, 본원에서는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 사용될 수 있다. 뿐만 아니라, 멸균 불휘발유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이와 같은 목적으로, 임의의 무자극성 불휘발유, 예를 들어 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어 올레산이 주사제 제조시 사용될 수 있다.

[1843] 주사용 제형은, 예를 들어 세균 보류 필터(bacterial retaining filter)를 통한 여과, 또는 사용전 멸균수 또는 기타 다른 멸균 주사용 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[1844] 약물의 효과를 연장하기 위해서, 종종 피하 또는 근육 내 주사시 약물 흡수를 지연시키는 것이 바람직할 경우도 있다. 이는, 수용성이 떨어지는 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액이 사용됨으로써 달성될 수 있다. 약물의 흡수율은, 결정의 크기와 결정질 형태에 의존할 수 있는 약물의 용해 속도에 따라서 달라진다. 대안적으로

비경구 투여된 약물 제형의 지연 흡수는, 약물이 유질 비이클중에 용해 또는 현탁될 때 달성된다.

[1845] 직장 또는 질내 투여용 조성물은 통상, 본원에 기술된 화합물과, 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체인 적당한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스를 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제로서, 직장 또는 질 내강에서 용해되어 활성 성분이 방출되는 좌제이다.

[1846] 경구 투여용 고체 투여형으로서는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여형에 있어서, 활성 성분은 1 개 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 부형제 또는 담체, 예를 들어 시트르산나트륨 또는 인산2칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들어 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들어 아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 임의의 규산염 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제(solution retarding agent), 예를 들어 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4 차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 모노스테아르산글리세롤, h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토, 그리고 i) 윤활제, 예를 들어 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 라우릴 황산나트륨 및 이것들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 완충제를 포함할 수 있다.

[1847] 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 있어서 부형제, 예를 들어 락토스 또는 유당과, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등이 사용될 때 유사한 유형의 고체 조성물이 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고체 투여형이 코팅 및 외피, 예를 들어 장용 코팅 및 기타 다른 제약 제형 업계에 널리 알려진 코팅을 가지도록 제조될 수 있다. 이와 같은 고체 투여형은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수도 있으며, 또한 바람직하게는 소장관의 임의의 부분에서 선택적으로는 지연 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하는, 조성물의 고체 투여형일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예로서는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 있어서 부형제, 예를 들어 락토스 또는 유당과, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등이 사용될 때 유사한 유형의 고체 조성물이 충전제로서 사용될 수 있다.

[1848] 활성 성분은 전술된 부형제 1 개 이상과 함께 혼입되어 마이크로캡슐의 형태를 가질 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고체 투여형이 코팅 및 외피, 예를 들어 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 기타 다른 제약 제형 업계에 널리 알려진 코팅을 가지도록 제조될 수 있다. 이와 같은 고체 투여형에 있어서, 활성 성분은 1 개 이상의 비활성 희석제, 예를 들어 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은, 보통의 실무에서와 같이, 비활성 희석제를 제외한 추가 물질, 예를 들어 타정용 윤활제 및 기타 다른 타정 보조제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 미세 결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 완충제를 포함할 수 있다. 이 고체 투여형은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수도 있으며, 또한 바람직하게는 소장관의 임의의 부분에서 선택적으로는 지연 방식으로 활성 성분(들)만을 방출하는, 조성물의 고체 투여형일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예로서는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[1849] 본원에 제공된 화합물의 국소 및/또는 경피 투여용 투여형으로서는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패치를 포함할 수 있다. 일반적으로 활성 성분은, 요구될 수 있는 바대로 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 임의의 원하는 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다. 뿐만 아니라 본 개시 내용은, 종종 활성 성분을 체내에 제어 전달하는 추가의 이점을 가지기도 하는 경피 패치의 사용을 포함한다. 이와 같은 투여형은, 예를 들어 활성 성분을 적당한 매질중에 용해 및/또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로나 부가적으로, 상기 활성 성분 전달 속도는, 속도 제어막을 제공하고/제공하거나 활성 성분을 중합체 기저 물질 및/또는 겔에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[1850] 국소 투여에 적당한 제형들로서는 액체 및/또는 반액체 제제, 예를 들어 도찰제, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀젼, 예를 들어 크림, 연고 및/또는 페이스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 활성 성분의 농도는 용매중 활성 성분의 용해도 한계치만큼 높을 수 있지만, 국소 투여용 제형은, 예를 들어 활성 성분을 약 1% 내지 약 10%(w/w) 포함할 수 있다. 국소 투여용 제형은 본원에 개시된 추가 성분들 중 1 개 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[1851] 제공된 약학 조성물은 협측 강을 통한 폐내 투여에 적당한 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이와 같은 제형으로서는 활성 성분을 포함하고, 직경이 약 0.5 나노미터 내지 약 7 나노미터, 또는 약 1 나노미터 내지 약 6 나노미터인 건조 입자를 포함할 수 있다. 편리하게 이러한 조성물은 추진제 흐름이 분말의 분산을 유도할 수 있는, 건조 분말 저장기를 포함하는 장치를 사용하고/사용하거나, 자가-추진 용매/분말 분배 용기, 예를 들어 밀봉된 용기내 저비점 추진제중에 활성 성분이 용해 및/또는 현탁되어 포함된 장치가 사용되는 투여를 위

한 건조 분말의 형태를 가진다. 이러한 분말은, 입자 98 중량% 이상의 지름이 0.5 나노미터 초과이고, 입자 95 중량% 이상의 지름이 7 나노미터 미만인 입자를 포함한다. 대안적으로 입자 95 중량% 이상의 지름은 1 나노미터 초과이고, 입자 90 중량% 이상의 직경은 6 나노미터 미만이다. 건조 분말 조성물은 고체 미분 희석제, 예를 들어 당을 포함할 수 있고, 편리하게는 단위 투여형으로서 제공된다.

[1852] 저비등 추진제는 일반적으로 대기압에서의 비점이 65°F 미만인 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로 추진제는 조성물의 50% 내지 99.9%(w/w)를 구성할 수 있고, 활성 성분은 조성물의 0.1% 내지 20%(w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가의 성분, 예를 들어 액체 비이온성 및/또는 고체 음이온성 계면활성제 및/또는 고체 희석제(활성 성분을 포함하는 입자의 입도와 동일한 입도를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수도 있다.

[1853] 폐내 전달용으로 제제화된 약학 조성물은 활성 성분을 용액 및/또는 현탁액의 액적 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은. 활성 성분을 포함하는 수성 및/또는 희석 알코올 용액 및/또는 현탁액(선택적으로는 멸균된 것)으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있으며, 편리하게는 임의의 분무화 및/또는 무화 장치가 사용되어 투여될 수 있다. 이와 같은 제형은 1 개 이상의 추가 성분, 예를 들어 풍미제, 예를 들어 사카린나트륨, 휘발유, 완충제, 계면활성제 및/또는 보존제, 예를 들어 메틸하이드록시벤조산염(이에 한정되는 것은 아님)을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로에 의해 제공된 액적들의 평균 직경은 약 0.1 나노미터 내지 약 200 나노미터의 범위에 있을 수 있다.

[1854] 폐내 전달용으로 유용한 것으로서 본원에 기술된 제형들은 약학 조성물의 비내 전달에도 유용하다. 비내 투여에 적당한 또 다른 제형은 활성 성분을 포함하고, 평균 입도가 약 0.2 마이크로미터 내지 500 마이크로미터인 조분말(coarse powder)이다. 이와 같은 제형은, 비도를 통해 분말이 담겨져있는 용기로부터 콧구멍에 인접한 부분으로의 급속 흡입에 의해 투여된다.

[1855] 비내 투여용 제형은, 예를 들어 활성 성분을 약 0.1%(w/w)에서부터 약 100%(w/w)에 이르기까지 포함할 수 있으며, 또한 본원에 개시된 추가의 성분들 중 1 개 이상을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물은 협측 투여용 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이와 같은 제형은, 예를 들어 종래의 방법들이 사용되어 제조된 정제 및/또는 로젠즈의 형태를 가질 수 있으며, 예를 들어 0.1% 내지 20%(w/w)의 활성 성분, 경구내 용해 및/또는 분해될 수 있는 조성물을 포함하는 밸런스, 그리고 선택적으로는 본원에 개시된 추가 성분들 중 1 개 이상을 함유할 수 있다. 대안적으로 협측 투여용 제형으로서는 활성 성분을 포함하는 분말, 및/또는 에어로졸화 및/또는 무화된 용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이와 같이 분말화, 에어로졸화 및/또는 에어로졸화된 제형은 분산시 평균 입도 및/또는 액적 크기가 약 0.1 나노미터 내지 약 200 나노미터일 수 있으며, 본원에 개시된 추가 성분들 중 1 개 이상을 추가로 포함할 수도 있다.

[1856] 본원에 제공된 약학 조성물은 안과학적 투여용 제형으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어 점안액, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체중 활성 성분의 0.1/1.0%(w/w) 용액 및/또는 현탁액의 형태를 가질 수 있다. 이러한 액적은 완충제, 염 및/또는 본원에 개시된 추가 성분들 이외의 성분들 1 개 이상을 추가로 포함할 수 있다. 기타 다른 안과학적으로 투여 가능한 제형으로서 유용한 것은, 미세 결정질 형태 및/또는 리포좀 제제내에 활성 성분을 포함하는 형태의 것들을 포함한다. 점이액 및/또는 점안액은 본 개시 내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

[1857] 비록 본원에 제공된 약학 조성물에 관한 설명들이 주로 인간에의 투여에 적당한 약학 조성물에 관한 것이긴 하지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물들에의 투여에 적당하다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 발명의 조성물이 다양한 동물들에 투여되기에 적당하도록 만들기 위해서, 인간에 투여되기에 적당한 약학 조성물을 변형하는 것은 널리 이해되고 있고, 수의약학 분야의 당업자는 이러한 변형을 보통의 실험에 의해 디자인 및/또는 실현시킬 수 있다.

[1858] 투여의 용이함과 투여량의 균일성을 도모하기 위해서, 본원에 제공된 화합물은 통상적으로 투여량 단위 형태로 제형화된다. 그러나 본원에 제공된 조성물의 1 일 총 용량은 합리적인 의료적 판단을 내릴 수 있는 전문의의 관여에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 피험체 또는 유기체에 대하여 특이적인 치료학적 유효 투여량 수준은 다수의 인자들, 예를 들어 치료 중인 질병, 질환 또는 병태와, 질환의 심각성; 사용된 특정 활성 성분의 활성; 사용된 특정 조성물; 피험체의 나이, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별 및 식습관; 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료 지속 기간; 사용된 특정 활성 성분과 병용 또는 동시 사용되는 약물; 그리고 의료 업계에 널리 알려진 유사 인자들에 따라서 달라질 것이다.

[1859] 본원에 제공된 화합물들과 조성물들은 임의의 경로, 예를 들어 구강(예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내,

근육내, 동맥내, 골수내, 초내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복막내, 국소(예를 들어, 분말, 연고, 크림 및/또는 점적), 점막, 비강, 협측, 설하 경로; 기관 점적 주입, 기관지 점적 주입 및/또는 흡입; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 특히 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여(예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 발병 위치로의 직접 투여에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로 가장 적당한 투여 경로는 다양한 인자들, 예를 들어 제제의 본질(예를 들어, 제제의 위장관내 환경에서의 안정성), 및/또는 피험체의 상태(예를 들어, 피험체가 경구 투여를 견딜 수 있는지 여부)에 따라서 달라질 것이다.

[1860] 유효량을 달성하는데 필요한 화합물의 정확한 양은, 예를 들어 피험체의 종, 나이 및 전체적인 상태, 부작용 또는 질환의 심각성, 특정 화합물(들)의 본질 및 투여 경로 등에 따라서 피험체들간에 달라질 것이다. 원하는 투여량은 1 일 3 회, 1 일 2 회, 1 일 1 회, 2 일에 1 회, 3 일에 1 회, 매주, 2 주마다. 3 주마다 또는 4 주마다 전달될 수 있다. 특정 구현예에서, 원하는 투여량은 복수 투여(예를 들어, 2 회, 3 회, 4 회, 5 회, 6 회, 7 회, 8 회, 9 회, 10 회, 11 회, 12 회, 13 회, 14 회 또는 그 이상의 횟수의 투여)를 통해 전달될 수 있다.

[1861] 특정 구현예에서, 70 ㎏의 성인에게 1 일 1 회 이상 투여될 화합물의 유효량은 단위 투여형 1 개당 화합물을 약 0.001 ㎎ 내지 약 3000 ㎎, 약 0.0001 ㎎ 내지 약 2000 ㎎, 약 0.0001 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 0.001 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 0.01 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 0.1 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 1 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎, 약 10 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 또는 약 100 ㎎ 내지 약 1000 ㎎ 포함할 수 있다.

[1862] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위하여 1 일 1 회 이상, 피험체 체중 1 ㎏당 약 0.001 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 약 0.01 ㎎ 내지 약 ㎎, 약 0.1 ㎎ 내지 약 40 ㎎, 약 0.5 ㎎ 내지 약 30 ㎎, 약 0.01 내지 약 10 ㎎, 약 0.1 내지 약 10 ㎎, 또는 약 1 ㎎ 내지 약 25 ㎎을 전달하기에 충분한 투여량 수준으로 투여될 수 있다.

[1863] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 1 일 1 회 이상으로 수 일동안 투여된다. 몇몇 구현예에서, 투여 계획은 수 일, 수 주, 수 개월 또는 수 년 동안 지속된다.

[1864] 본원에 기술된 투여량 범위는 본원에 제공된 약학 조성물을 성인에게 투여함에 있어서의 지침을 제공한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 어린이나 청소년에게 투여될 양은 의료 실무자 또는 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 성인에게 투여되는 양보다 적거나 동일할 수 있다.

[1865] 또한 본원에 기술된 화합물이나 조성물은 1 개 이상의 추가 치료 활성제와 함께 투여될 수 있음도 이해될 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 이 화합물 또는 조성물의 생체내 이용 가능성을 개선하고, 이 화합물 또는 조성물의 대사를 줄이며/줄이거나 조절하며, 이 화합물 또는 조성물의 배출을 억제하고/억제하거나, 이 화합물 또는 조성물의 체내 분포 양상을 조절하는 추가 치료 활성제 1 개 이상과 함께 투여될 수 있다. 또한 사용된 치료법은 동일한 질환에 대하여 원하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있음도 이해될 것이다.

[1866] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 1 개 이상의 추가 치료 활성제 투여와 동시에, 투여전 또는 투여후에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 추가 치료 활성제는 화학식 I의 화합물이다. 특정 구현예에서, 추가 치료 활성제는 화학식 I의 화합물이 아니다. 일반적으로 각각의 제제는 해당 제제에 대해 결정된 시간 계획 및/또는 투여량으로 투여될 것이다. 이와 같이 병용되어 사용되는 추가 치료 활성제는 단일 조성물로서 함께 투여될 수 있거나, 또는 상이한 조성물들로서 별도로 투여될 수 있음도 이해될 것이다. 이와 같은 계획에 사용될 구체적인 병용 양태는 본원에 제공된 화합물과 추가 치료 활성제의 양립성 및/또는 달성될, 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. 일반적으로 병용되어 사용되는 추가의 치료 활성제들은, 이 치료 활성제들이 별도로 사용될 때의 수준들을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 몇몇 구현예에서, 본 병용 투여에 적용되는 수준들은 개별적으로 적용되는 수준들보다 낮을 것이다.

[1867] 예시적 추가 치료 활성제로서는 소형 유기 분자, 예를 들어 약물 화합물(예를 들어, 위험화물수송규칙(CFR)에 제공된 바와 같이 미국 식품의약국에 의해 승인된 화합물들), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 단당체, 올리고당체, 다당체, 핵단백질, 뮤코 단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 결합된 소형 분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 구현예에서, 추가 치료 활성제는 프레드니솔론, 덱사메타손, 독소루비신, 빈크리스틴, 마포스파미드, 시스플라틴, 카르보플라틴, Ara-C, 리툭시맙, 아자시타딘, 파노비노스타트, 보리노스타트, 에베롤리무스, 라파마이신, ATRA(all-trans retinoic

acid; 올트랜스 레티놀산), 다우노루비신, 데시타빈, 비다자, 미톡산트론, 또는 IBET-151이다.

[1868] 뿐만 아니라, 키트(예를 들어, 약제 팩)도 본원에 개시된 사항에 포함된다. 본원에 제공된 키트는 본원에 제공된 약학 조성물 또는 화합물과 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 디스펜서 팩키지, 또는 기타 다른 적당한 용기)를 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 본원에 제공된 키트는, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 화합물의 희석물 또는 현탁물용 약학 부형제가 담긴 제2의 용기를 추가로 포함할 수도 있다. 몇몇 구현예에서, 용기 및 제2 용기 내에 담긴, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 화합물은 합하여져 하나의 단위 투여형을 형성한다. 몇몇 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 사용 지침을 추가로 포함한다.

[1869] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 일반적으로 RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3 CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8) 억제에 유용하다. 몇몇 구현예에서, 피험체 내에서 RMT 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 유효량을, 치료를 필요로 하는 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료학적 유효량이다. 특정 구현예에서, 유효량은 예방학적 유효량이다. 특정 구현예에서, 피험체는 RMT 매개 질환이 발병한 피험체이다. 특정 구현예에서, 피험체는 RMT 매개 질환에 취약한 피험체이다.

[1870] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "RMT 매개 질환" RMT(예를 들어, 이란, PRMT1, PRMT3 CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8)이 어떠한 역할을 담당하는 것으로 알려진 임의의 질병, 질환 또는 기타 다른 병리학적 병태를 의미한다. 그러므로 몇몇 구현예에서, 본 개시 내용은 RMT가 어떠한 역할을 담당하는 것으로 알려진 질병 1 가지 이상의 심각성을 완화하거나 이러한 질병 1 가지 이상을 치료하는 것과 관련되어 있다.

[1871] 몇몇 구현예에서, 본 개시 내용은, RMT와 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는, RMT를 억제하는 방법을 제공한다. 상기 RMT는 정제된 것이거나 미정제된 것일 수 있으며, 또한 세포, 조직 또는 피험체 내에 존재할 수 있다. 그러므로 이러한 방법은 RMT 활성의 시험관 내 및 생체 내 억제 둘 다를 포함한다. 특정 구현예에서, 이 방법은 시험관 내 방법, 예를 들어 분석법이다. RMT 억제에는 RMT 전부가 억제제에 의해 반드시 한번에 점유될 필요는 없음이 당업자에 의해 이해될 것이다. RMT(예를 들어, PRMT1, PRMT3 CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8) 억제율에 관한 예시적 수준은 억제율 10% 이상, 억제율 약 10% 내지 약 25%, 억제율 약 25% 내지 약 50%, 억제율 약 50% 내지 약 75%, 억제율 50% 이상, 억제율 75% 이상, 억제율 약 80%, 억제율 약 90% 및 억제율 90% 초과를 포함한다.

[1872] 몇몇 구현예에서, RMT 활성의 억제를 필요로 하는 피험체(예를 들어, RMT 매개 질환을 가진 것으로 진단된 피험체)에 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학 조성물 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험체에서 CARM1 활성을 억제하는 방법이 제공된다.

[1873] 특정 구현예에서, 세포와, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 내 유전자 발현을 조절하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내 배양된다. 특정 구현예에서, 세포는 동물, 예를 들어 인간의 체내에 있는 것이다. 특정 구현예에서, 세포는 치료를 필요로 하는 피험체의 체내에 있는 것이다.

[1874] 특정 구현예에서, 세포와, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 내 전사를 조절하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내 배양된다. 특정 구현예에서, 세포는 동물, 예를 들어 인간의 체내에 있는 것이다. 특정 구현예에서, 세포는 치료를 필요로 하는 피험체의 체내에 있는 것이다.

[1875] 특정 구현예에서, RMT 매개 질환 또는 RMT 유전자(예를 들어, PRMT1, PRMT3 CARM1, PRMT6, 및/또는 PRMT8) 내 유전자 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및/또는 RMT 매개 질환, RMT 유전자 내 유전자 돌연변이의 존재를 기반으로 하여 본원에 제공된 화합물의 투여를 포함하는 치료법을 선택하는 단계를 포함하는, RMT 매개 질환 또는 돌연변이와 연관된 질병이 발병한 피험체의 치료법을 선택하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 질병은 암이다.

[1876] 특정 구현예에서, 치료를 필요로 하는 피험체의 치료 방법으로서, RMT 매개 질환 또는 RMT 유전자 내 유전자 돌연변이의 존재를 확인하는 단계, 및 이 RMT 매개 질환 또는 RMT 유전자 내 유전자 돌연변이의 존재 여부를 기반으로 하여 상기 질환 또는 돌연변이의 치료를 필요로 하는 피험체를, 본원에 제공된 화합물의 투여를 포함하는 치료법으로 치료하는 단계를 포함하는 치료 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 피험체는 암 환자이다.

[1877] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 증식성 질환, 예를 들어 암 치료에 유용하다. 예를 들어, 임의의

특정 기작에 국한되지 않는 가운데, RMT에 의한 단백질 아르기닌 메틸화는 신호 전달, 유전자 전사, DNA 수복 및 mRNA 스플라이싱등에 관여하는 변경으로서; 이와 같은 경로들에서 일어나는 RMT의 과발현은 종종 다양한 암과 연관된다. 그러므로 PRMT의 작용을 억제하는, 본원에 제공된 바와 같은 화합물은 암 치료에 효과적이다.

[1878] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들은 PRMT1의 억제를 통하여 암을 치료하는데 효과적이다. 예를 들어, PRMT1 과발현이 인간의 다양한 암, 예를 들어 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 방광암 및 백혈병(이에 한정되는 것은 아님)에서 관찰되었다. 하나의 예에서, PRMT1은 히스톤 H4의 3 번 아르기닌상에 비대칭 디메틸아르기닌(aDMA) 마크(H4R3me2a)를 특이적으로 축적하는데, 이 마크는 전사 활성화와 연관되어 있다. 전립선암의 경우, H4R3의 메틸화 정도(methylation status)는 종양 등급 상승과 양으로 상관되어 있으므로, 전립선암 재발 위험을 예측하는데 사용될 수 있다[Seligson *et al., Nature* 2005 435, 1262-1266]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 PRMT1 억제제들은 H4R3의 메틸화 정도와 연관된 암, 예를 들어 전립선암을 치료하는데 유용하다. 부가적으로 메틸아르기닌 효과기 분자 TDRD3은 H4R3me2a 마크와 상호 작용을 하며, TDRD3의 과발현은 유방암 환자들의 생존 여부에 대한 낮은 예후율과 연관되어 있다[Nagahata *et al., Cancer Sci.* 2004 95, 218-25]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, PRMT1이 억제되면 H4R3 메틸화의 감소를 초래하고, 과발현된 TDRD3과 H4R3me2a의 연관 작용이 억제되므로, 본원에 기술된 바와 같은 PRMT1의 억제제들은 TDRD3의 과발현과 연관된 암, 예를 들어 유방암을 치료하는데 유용하다. 다른 예들에서, PRMT1은 비 히스톤 기질을 가지는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, PRMT1이 세포질에 국소화될 때, 이 PRMT1은 신호 전달 경로에 관여하는 단백질들, 예를 들어 에스트로겐 수용체(ER)를 메틸화한다. 유방암에서 ER의 발현 정도는 질병의 예후에 중요하고, 게놈 ER 경로와 비 게놈 ER 경로 둘 다는 유방암의 발병에 밀접하게 결부되어 있다. 예를 들어, PRMT1은 ERα를 메틸화하며, ERα의 메틸화는 SRC(원암 유전자 티로신 단백질 키나제) 및 국소 접착 키나제(FAK)와 ERα의 조립에 필요하다. 뿐만 아니라, 내인성 PRMT1의 침묵은 에스트로겐이 AKT를 활성화하지 못하도록 만들었다. 이와 같은 결과들은, PRMT1 매개 ERα의 메틸화가 SRC-PI3K-FAK 케스케이드와 AKT의 활성화, 세포 증식 및 생존의 연계에 필요하다는 것을 암시한다. 그러므로 유방암에 있어서 ERα의 과메틸화는, 종양 세포들에 선택적 생존 이점을 제공하면서, 이와 같은 신호 전달 경로의 과활성화를 유발시키는 것으로 생각된다[Le Romancer *et al., Mol. Cell* 2008 31, 212-21; *Le Romancer et al.,* Steroids 2010 75, 560-64]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 PRMT1의 억제제들은 ERα의 메틸화와 연관된 암, 예를 들어 유방암을 치료하는데 유용하다. 또 다른 예에서, PRMT1은 백혈병의 발달을 조절하는데 관여하는 것으로 파악되었다. 예를 들어, SRC 연관 유사분열 68kDa 단백질(SAM68; KHDRBS1이라고도 알려짐)은 널리 특성 규명된 PRMT1 기질로서, SAM68 또는 PRMT1 중 어느 하나가 골수성 백혈병/림프성 백혈병(MLL) 유전자에 직접 융합될 때, 이와 같은 융합 단백질들은 MLL 발암 유전자 특성들을 활성화할 수 있는데, 이는 곧 PRMT1에 의한 SAM68의 메틸화가 백혈병 발달에 중요한 신호임을 함축한다[Cheung *et al., Nature Cell Biol.* 2007 9, 1208-1215]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 PRMT1의 억제제들은 SAM68 메틸화와 연관된 암, 예를 들어 백혈병을 치료하는데 유용하다. 또 다른 예에서, PRMT1은 AE9a(즉 AML1-ETO의 스플라이싱된 동형 단백질)와의 상호 작용을 통하여 백혈병 발달에 관여한다[Shia *et al., Blood* 2012 119:4953-62]. PRMT1의 녹다운(knockdown)은 임의의 AE9a 활성화 유전자들의 발현에 영향을 미치고, AE9a의 자기 재생 능력을 억제한다. 또한 AE9a는 PRMT1을 AE9a 활성화 유전자 프로모터들에 보충하여, H4 Arg3 메틸화 및 H3 Lys9/14 아세틸화를 증가시키고, 전사 활성화를 초래하는 것으로 보인다. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 PRMT1의 억제제들은 AML1-ETO와 연관된 암, 예를 들어 백혈병을 치료하는데 유용하다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT1의 억제는 암 치료에 유리하다.

[1879] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들은 PRMT3의 억제를 통해 암을 치료하는데 유효하다. 하나의 예에서, DAL1 종양 억제 인자 단백질은 PRMT3와 상호 작용하여, 이의 메틸기 전이효소 활성을 억제하는 것으로 보인다[Singh *et al., Oncogene* 2004 23, 7761-771]. DAL1의 후성적 하향조절이 몇몇 암들(예를 들어, 뇌수막종 및 유방암)에서 보고된 바 있으므로, PRMT3은 증가된 활성을 보일 것으로 예상되고, 몇몇 양태에서 DAL1 침묵을 보이는 암들은 PRMT3 억제제(예를 들어, 본원에 개시된 것들)에 대하여 좋은 표적들이 될 수 있다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT3의 억제는 암 치료에 유리하다.

[1880] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들은 CARM1이라고도 알려져 있는 PRMT4의 억제를 통해 암을 치료하는데 유효하다. 예를 들어, PRMT4 수준은 거세 저항성 전입선암(CRPC) 뿐만 아니라, 공격적 유방암에서 증가하는 것으로 보인다[Hong *et al., Cancer* 2004 101, 83-9; Majumder *et al., Prostate* 2006 66, 1292-1301]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 기술된 바와 같이 PRMT4의 억제제들은 PRMT4 과발현과 연관된 암들을 치료하는데 유용하다. PRMT4는 또한 ERα 의존성 유방암 세포 분화 및 증식에 영향을 미치는 것으로 보이므로[Al-

Dhaheri *et al., Cancer Res*. 2011 71, 2118-2128], 몇몇 양태들에서, PRMT4 억제제들은 본원에 기술된 바와 같이 세포 분화 및 증식의 억제를 통하여 ERα 의존성 유방암을 치료하는데 유용하다. 다른 예에서, PRMT4는 (세포 주기 조절 인자를 암호화하는) E2F1의 프로모터에 전사 공활성인자로서 보충되는 것으로 보인다[Frietze *et al., Cancer Res*. 2008 68, 301–06]. E2F1의 존재비가 증가하면 생장 수용체 신호전달 경로들의 활성화에 의해 침습 및 전이가 촉발되며, 이로 말미암아 항세포자살 종양 환경 조성이 촉진되므로, E2F1 발현의 PRMT4 매개 상향조절은 암 진행과 항암제 저항성에 기여할 수 있다[Engelmann and Puezer, *Cancer Res* 2012 72; 571]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 예를 들어본원에 제공된 화합물들에 의한 PRMT4의 억제는 E2F1 상향조절과 연관된 암을 치료하는데 유용하다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 제한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT4의 억제는 암의 치료에 유리하다.

[1881] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들은 PRMT6의 억제를 통한 암 치료에 유효하다. 예를 들어, PRMT6는 다수의 암, 예를 들어 방광암 및 폐암에서 과발현되는 것으로 보고된 바 있다[Yoshimatsu *et al., Int. J. Cancer* 2011 128, 562-573]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들에 의한 PRMT6의 억제는 PRMT6 과발현과 연관된 암들을 치료하는데 유용하다. 몇몇 양태들에서, PRMT6는 주로 전사 억제 인자로서 작용을 하는 것으로 생각되지만, 상기 PRMT6는 또한 핵 수용체들의 공활성인자로서도 작용하는 것으로 보고된 바 있다. 예를 들어, 전사 억제 인자로서 PRMT6는 트롬보스폰딘 1(TSP1; THBS1이라고도 알려짐; 혈관 신생 및 내피세포 이동의 잠재적 천연 억제 인자) 및 p21(사이클린 의존성 키나제의 천연 억제 인자)의 발현을 억제하고, 이로써 암 발달과 진행에 기여하는 것이다[Michaud-Levesque and Richard, *J. Biol. Chem.* 2009 284, 21338–1346; Kleinschmidt et al., PLoS ONE 2012 7, e41446]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들에 의한 PRMT6의 억제는, THBs1 및/또는 p21의 억제를 막음으로써 암을 치료하는데 유용하다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT6의 억제는 암 치료에 유리하다.

[1882] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물들은 PRMT8의 억제를 통해 암을 치료하는데 효과적이다. 예를 들어, 암 게놈(예를 들어, COSMIC)의 심화된 서열결정 노력은, 모든 PRMT들 중에서 PRMT8가 가장 많이 돌연변이되었다고 보고되었음을 규명하였다. 106 개의 서열 결정된 게놈들 중에서 15 개는 PRMT8 암호화 영역에 돌연변이들을 운반하고, 이것들 중 9 개는 아미노산 변화가 발생한다[Forbes *et al., Nucleic Acids Res*. 2011 39, D945뻗950]. 암에 있어서 PRMT8의 돌연변이율은 높기 때문에, 이 PRMT8은 암의 개시 또는 진행에 기여하는 것으로 생각된다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT8의 억제는 암 치료에 유리하다.

[1883] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 화합물들은 암, 예를 들어 청신경종, 선암종, 부신암, 항문암, 혈관육종(예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종), 충수암, 양성 모노클로날 감마글로불린혈증, 담관계암(예를 들어, 담관암), 방광암, 유방암(예를 들어, 유방 선암종, 유방 유두 암종, 유선암, 유방 수질암), 뇌암(예를 들어, 뇌수막종; 신경교종, 예를 들어 성상세포종, 핍지교종; 수모세포종), 기관지암, 유암종, 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부선암종), 융모암, 척색종, 두개인두종, 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장선암종), 상피암종, 상의세포종, 내피종(예를 들어, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 다발 특발성 출혈 육종), 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁 육종), 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종(Barrett뭩 adenocarinoma)), 유잉 육종(Ewing sarcoma), 안암(예를 들어, 안내 흑색종, 망막아세포종), 가족성 과호산구 증가증, 담낭암, 위암(예를 들어, 위 선암종), 위장관 기질 종양(GIST), 두부 및 경부 암(예를 들어, 두부 및 경부 편평 세포 암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평 세포 암종(OSCC), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)), 조혈 세포암(예를 들어, 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병 (ALL)(예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예를 들어 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma)(HL)(예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma)(NHL)(예를 들어, B-세포 NHL, 예를 들어 광범위 큰 B-세포 림프종(DLCL)(예를 들어, 광범위 큰 B-세포 림프종(DLBCL)), 소포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 백혈병(CLL/SLL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 마지날존 B-세포 림프종(예를 들어, 점막 연관성 림프양 조직(MALT) 림프종, 결절 마지날존 B-세포 림프종, 비장 마지날존 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 림프형질세포 림프종(예를 들어, "발덴스트롬 마크로글로불린형증(Waldenstroe's macroglobulinemia)", 모양세포 백혈병(HCL), 면역아세포 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종 및 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예를 들어 전구체 T-림프아구성 림프종/백혈병, 주위 T-세포 림프종(PTCL)(예를 들어, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예를 들어, 균상식육종, 시자리 증후군(Sezary syndrome)), 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 결절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장질환성 T-세포 림프종(enteropathy type T-cell lymphoma), 피하

지방층염 유사 T-세포 림프종, 미분화 대세포 림프종); 전술된 백혈병/림프종 1 개 이상의 복합 병증; 및 다발성 골수종(MM)), 중쇄병(예를 들어, 알파쇄병, 감마쇄병, 뮤쇄병), 혈관아세포종, 염증성 근섬유아세포종, 면역세포성 아밀로이드증, 신장암(예를 들어, 신아세포종(빌름 종양이라고도 알려져 있음), 신 세포 암종), 간암(예를 들어, 간세포암(HCC), 악성 간암), 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐 선암종), 평활근육종(LMS), 비만세포증(예를 들어, 전신 비만세포증), 골수이형성증후군(MDS), 중피종, 골수증식성 질환(MPD)(예를 들어, 진성 적혈구 증가증(PV), 분태성 혈소판증가증(ET), 원인불명 골수화생증(AMM)(골수섬유증(MF)이라고도 알려져 있음), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 호산구증가증후군(HES)), 신경아세포종, 신경섬유종(예를 들어, 제1형 또는 제2형 신경섬유종증(NF), 신경초종증), 신경내분비암(예를 들어, 위장췌장 신경내분비암(GEP-NET), 유암종), 골육종, 난소암(예를 들어, 낭종암, 난소 태생기암, 난소 선암종), 유두상선암, 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌관내 유두상 점액 종양(IPMN), 선세포 종양), 음경 종양(예를 들어, 음경 및 음낭의 파젯병(Paget뭘 disease)), 송과체종, 속질모세포종(PNT), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종), 직장암, 횡문근육종, 침샘암, 피부암(예를 들어, 편평세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저 세포 암종(BCC)), 소장암(예를 들어, 충수암), 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유성조직구증(MFH), 지방육종, 악성 말초신경초종양(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선암종, 한선암종, 활막종, 고환암(예를 들어, 정상피종, 고환 태생암), 갑상선암(예를 들어, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종(PTC), 갑상선 수질암), 요도암, 질암 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 파젯병)(이에 한정되는 것은 아님)을 치료하는데 유용하다.

[1884] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 순환 비대칭 디메틸아르기닌(aDMA)의 증가된 수준과 연관된 질병, 예를 들어 심혈관 질환, 당뇨병, 신부전, 신장병, 폐질환 등을 치료하는데 유용하다. 순환 aDMA는 비대칭적으로 디메틸화된 단백질들의 단백 분해에 의해 생산된다. aDMA 메틸화를 매개하는 PRMT들로서는, 예를 들어 PRMT1, PRMT3, PRMT4, PRMT6 및 PRMT8을 포함한다. Adma 수준은 산화질소 합성효소(NOS)의 내인성 경쟁적 억제제로서, 산화질소의 생산을 감소시키므로, aDMA 수준은 다수의 질병들과 직접적으로 관련되어 있다[Vallance *et al., J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992 20(Suppl. 12):S60-2]. NO는 내피 혈관들에 있어서 잠재적 혈관 확장 인자로서 작용을 하므로, 이와 같이 산화질소의 생산을 억제하는 것은 심혈관계에 중요한 결과를 가져다 준다. 예를 들어, PRMT1은 aDMA를 생산하는 주요 효소이므로, 이 PRMT1 활성의 조절장애는 심혈관 질환들[Boger *et al., Ann. Med.* 2006 38:126-36], 그리고 기타 다른 병리생리학적 병태들, 예를 들어 진성 당뇨병[Sydow *et al., Vasc. Med.* 2005 10(Suppl.1):S35-43], 신부전[Vallance *et al., Lancet* 1992 339:572-5] 및 만성 폐질환[Zakrzewicz *et al., BMC Pulm. Med.* 2009 9:5]을 조절할 것으로 예상된다. 뿐만 아니라, PRMT1과 PRMT3의 발현은 관상 심장 질환에 있어서 증가하는 것으로 입증된 바 있다[Chen *et al., Basic Res. Cardiol.* 2006 101:346-53]. 다른 예에서, 신부전 환자에서는 혈류로부터 이러한 대사 산물의 청소(clearance)가 제대로 이루어지지 않는 관계로 aDMA의 상승이 관찰된다[Jacobi *et al., Am. J. Nephrol.* 2008 28:224-37]. 그러므로 순환 aDMA 수준은 다수의 병리생리학적 상황들에서 관찰된다. 따라서 어떠한 특정 기작에 의해 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT의 억제는 순환 aDMA의 감소를 초래하는데, 이는 순환 aDMA의 증가된 수준과 연관된 질병, 예를 들어 심혈관 질환, 당뇨병, 신부전, 신장병, 폐질환 등의 치료에 유리하다. 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 화합물은 혈관 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

[1885] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 대사 질환을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, PRMT1은 글루코스 신생 과정에서 FoxO1 표적 유전자들의 mRNA 수준을 증가시켜 간 내 글루코스 생산이 증가하게 되는 것으로 보이므로, PRMT의 녹다운은 FoxO1 활성의 억제를 촉진하여 간 내 글루코스 신생을 억제한다[Choi *et al., Hepatology* 2012 56:1546-56]. 뿐만 아니라 *Prmt1*의 유전자 반수체기능부전(haploinsufficiency)은 마우스 모델들에 있어서 혈중 글루코스 수준을 낮추는 것으로 보인다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT1의 억제는 대사 질환, 예를 들어 당뇨병을 치료하는데 유리하다. 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 제I형 당뇨병을 치료하는데 유용하다. 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 제II형 당뇨병을 치료하는데 유용하다.

[1886] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 근이영양증을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, PRMT1뿐만 아니라 PRMT3 및 PRMT6는 핵 폴리(A)-결합 단백질(PABPN1)의 C 말단에 인접하여 위치하는 영역에서 이 PABPN1을 메틸화한다[Perreault et al., J.Biol.Chem. 2007 282:7552-62]. 이 도메인은 PABPN1 단백질의 응집에 관여하며, 상기 단백질의 비정상적 응집은 질병, 즉 눈인두 근이영양증과 관련되어 있다[Davies *et al., Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2006 38:1457-62]. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT의 억제는, PABPN1의 메틸화 정도를 감소시키고, 이로 말미암아 PABPN1 응집 정도도 감소시킴

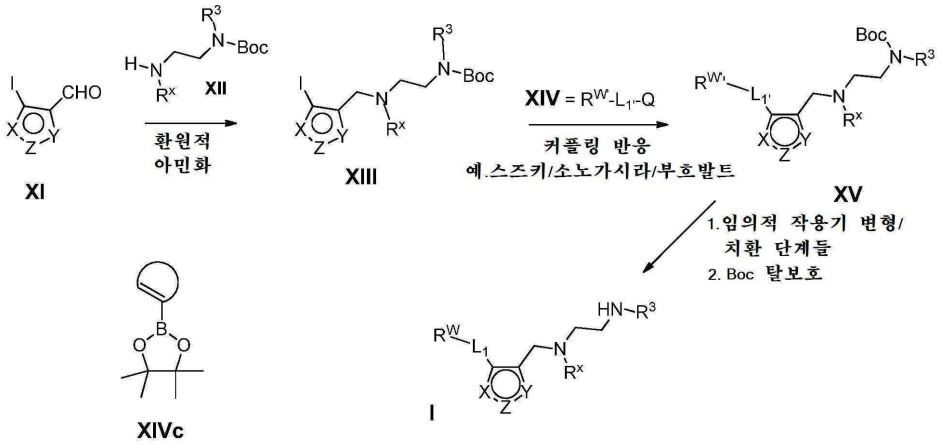
으로써, 근이영양증, 예를 들어 눈인두 근이영양증을 치료하는데 유리하다.

[1887] CARM1은 또한 골격근 세포에서 가장 많이 발현되는 PRMT로서, 글리코겐 대사, 이와 연관된 AMPK(AMP 활성화 단백질 키나제) 및 p38 MAPK(미토겐 활성화 단백질 키나제)의 발현을 조절하는 경로들을 선택적으로 제어하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 문헌[Wang *et al.,* Biochem (2012) 444:323-331]을 참조하시오. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 본원에 개시된 바와 같은 CARM1 억제제들은 대사 질환, 예를 들어 골격근 대사 질환, 예를 들어 글리코겐 및 글루코스 대사 질환을 치료하는데 유용하다. 예시적 골격근 대사 질환으로서는 산성 말타제 결핍증(제2형 글리코겐합성; 폼페병), 디브란처 효소 결핍증(Debrancher deficiency)(제3형 글리코겐합성), 인산화효소 결핍증(맥아들병(McArdle's); GSD 5), X-연관 증후군(GSD9D), 상염색성 열성 유전질환(GSD9B), 타루이병(Tarui's disease)(제VII형 글리코겐 축적병; GSD 7), 포스포글리세르산염 뮤타제 결핍증(제X형 글리코겐 축적병; GSDX; GSD 10), 젖산염 탈수소효소 A 결핍증(GSD11), 분지효소 결핍증(GSD 4), 알돌라제 A(근육) 결핍증, β-에놀라제 결핍증, 삼탄당 인산염 이성체화 효소(TIM) 결핍증, 라포라병(Lafora's disease)(진행성 근간대성 간질 2), 글리코겐 축적병(근육, 0형, 포스포글루코뮤타제 1 결핍증(GSD 14)) 및 글리코게닌 결핍증(GSD 15)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[1888] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 몇몇 증거 라인들은, PRMT 억제제가 자가면역 질환, 예를 들어 류머티즘성 관절염을 치료하는데 유용할 수 있음을 강하게 암시한다. PRMT들은 몇몇 중요 면역조절 단백질을 변형 및 조절하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, T 세포 수용체 신호전달 케스케이드 내에서의 번역후 변형(예를 들어, 아르기닌 메틸화)은 T 림프구가 병원체에 대하여 신속하고 적당한 면역 반응을 개시하도록 만들어준다. CD28 공자극 수용체와 T 세포 수용체의 공동 개입은 PRMT 활성을 증가시키고, 세포 단백질인 아르기닌의 메틸화, 예를 들어 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 Vav1의 메틸화를 촉진한다[Blanchet *et al., J. Exp. Med.* 2005 202:371-377]. 그러므로 PRMT 억제제들은 구아닌 교환 인자 Vav1의 메틸화를 줄여주어, IL-2의 생산을 감소시킨다. 이와 함께, PRMT5로 향하는 siRNA는 NFAT 구동 프로모터의 활성과 IL-2 분비 둘 다를 낮추고 억제하는 것으로 보였다[Richard *et al., Biochem J.* 2005 388:379-386]. 다른 예에서, PRMT1은 PRMT4와 협력하여 NFkB p65 구동 전사를 촉진하고, TNFα와 같은 p65 표적 유전자의 전사를 가속화하는 것으로 알려져 있다[Covic *et al., Embo. J.* 2005 24:85-96]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, PRMT1 및/또는 PRMT4 억제제들, 예를 들어 본원에 개시된 것들은, TNFα와 같은 p65 표적 유전자의 전사를 감소시킴으로써 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 이와 같은 예들은 염증에 있어서 아르기닌 메틸화에 대한 중요한 역할을 설명해주는 것이다. 그러므로 어떠한 특정 기작에 국한되지 않을 때, 예를 들어 본원에 기술된 화합물들에 의한 PRMT의 억제는 자가면역 질환의 치료에 유리하다.

[1889] 몇몇 구현예들에서, 본원에 제공된 화합물은 신경 질환, 예를 들어 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, ALS와 관련된 유전자, TLS/FUS는 종종 임의의 가족성 ALS 형태에 돌연변이된 아르기닌들을 포함한다[Kwiatkowski *et al., Science* 2009 323:1205-8]. 이러한 돌연변이체들은 세포질 내에 체류하는데, 이와 같은 사실은 아르기닌 메틸화가 핵-세포질 셔플링(nuclear-cytoplasmic shuffling)시 담당하는 역할이 기록된 보고서들의 내용과 유사하다[Shen *et al., Genes Dev.* 1998 12:679-91]. TLS/FUS에 있어서 20 개 이상의 아르기닌 잔기들 상에 메틸화가 일어났음이 입증되었던 바와 같이, 상기된 바와 같은 사실은 PRMT, 예를 들어 PRMT1이 상기 질병에서 어떠한 역할을 담당하고 있음을 암시하는 것이다[Rappsilber *et al., Anal. Chem.* 2003 75:3107-14]. 그러므로 몇몇 구현예들에서, 예를 들어본원에 제공된 화합물들에 의한 PRMT들의 억제는 TLS/FUS 아르기닌 메틸화의 정도를 감소시킴으로써 ALS를 치료하는데 유용하다.

[1890] [반응식 1]



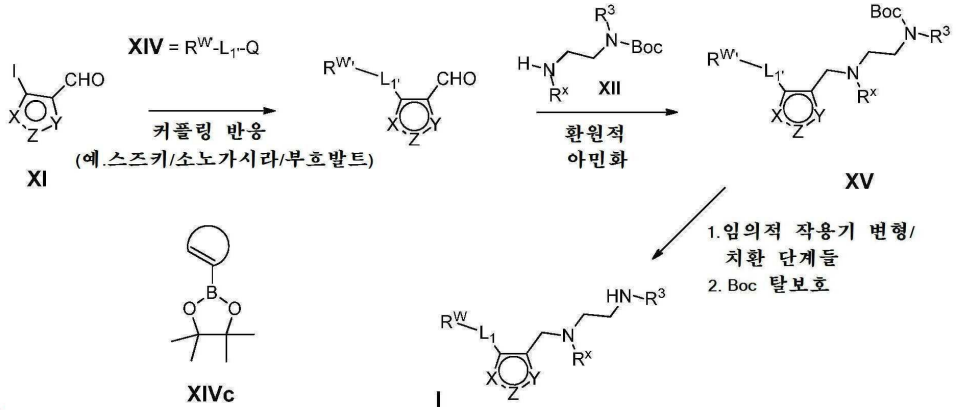
[1891]

[1892] 반응식 1은 화학식 I의 피라졸 화합물들에 대한 예시적 일반 합성 경로를 보여주는 것으로서, $R^{W'}$는 R^{W}와 동일하거나 R^{W}의 전구체이며, $L_{1'}$는 L_1과 동일하거나 L_1의 전구체이고, R^{W}, L_1, R^{x}, R^{3}, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같다. 제1 단계에서, 화학식 XI의 요오도피라졸 카르복살데히드는, 환원적 아민화 조건들(예를 들어, 시안화수소화붕소나트륨 및 촉매산, 예를 들어 아세트산) 하에, 적당한 용매, 예를 들어 메탄올 중에서, 모노-Boc 보호된 에틸렌디아민(XII)과 반응할 수 있고, 그 결과, 화학식 XIII의 중간체들이 제조된다. 특정 구현예들에서, 고온에서, 팔라듐 촉매(예를 들어, $PdCl_2$(dppf)) 및 염기(예를 들어, 탄산칼륨)의 존재 하에 유기 용매(예를 들어, 톨루엔) 중 화학식 XIII의 중간체들과, 화학식 XIV의 보론산 또는 보론산 에스테르(식 중, $L_{1'}$는 아세틸렌 링커이고, Q는 보론산 또는 보론산 에스테르기임)의 소노가시라 반응을 통하여 화학식 XV-a의 중간체(식 중, $L_{1'}$는 아세틸렌 링커임)가 제조된다. 화학식 XV-a의 중간체의 Boc 탈보호를 통하여는 화학식 VI-a의 아세틸렌 화합물이 제조된다. 특정 구현예들에서, 고온에서, 팔라듐 촉매(예를 들어, $PdCl_2$(dppf)) 및 염기(예를 들어, 탄산칼륨)의 존재 하에 유기 용매(예를 들어, 톨루엔) 중 화학식 XIII의 중간체와, 화학식 XIV의 보론산 또는 보론산 에스테르(식 중, $L_{1'}$는 트랜스-올레핀 링커이고, Q는 보론산 또는 보론산 에스테르기임)의 스즈키 반응으로부터 화학식 XV-b의 중간체(식 중, $L_{1'}$는 올레핀 링커임)가 제조된다. 화학식 XV-b의 중간체의 Boc 탈보호로부터 화학식 VI-b의 올레핀 화합물을이 제조된다. 특정 구현예들에서, 화학식 XIII의 중간체와, 화학식 XIVc의 피나콜 보란(식 중, $L_{1'}$는 결합이고, $R^{W'}$는 헤테로사이클로알케닐 또는 사이클로알케닐 기이며, Q는 피나콜 보란기임)의 스즈키 반응으로부터 화학식 XV-c의 중간체[식 중, $L_{1'}$는 결합이고, $R^{W'}$는 헤테로사이클로알케닐 또는 사이클로알케닐 기임]가 제조된다. 특정 구현예들에서, 화학식 I의 화합물(식 중, L_1은 결합이고, R^{W}는 헤테로사이클릴 또는 카르보사이클릴 기임)은, 화학식 XV-c의 중간체의 수소화 이후, Boc 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 I의 화합물(식 중, L_1은 -O-임)은, 화학식 $R^{W}OH$의 알코올과의 골드버그 반응 이후, Boc 탈보호에 의해, 화학식 XIII의 중간체로부터 합성될 수 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 I의 화합물(식 중, L_1은 $-N(R^{B})-$임)은, 화학식 $R^{W}N(R^{B})H$의 아민과의 팔라듐 촉매화 부흐발트 커플링 반응 조건 적용후, Boc 탈보호에 의해, 화학식 XIII의 중간체로부터 합성될 수 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 I의 화합물(식 중, L_1은 $-C(=O)NR^{B}-$임)은, 구리 요오드화물과 아민 리간드 및 염기가 화학식 $R^{W}C(=O)NHR^{B}$의 아민과 함께 사용되는, 요오드화아릴 및 아미드의 공지된 구리 촉매화 커플링 반응 조건 적용후, Boc 탈보호에 의해, 화학식 XIII의 중간체로부터 합성될 수 있다.

[1893] 반응식 1.1은, 반응식 1.0에 자세히 기술되어 있는 반응 순서중 처음 두 단계의 순서를 거꾸로 하는 것을 포함하는, 화학식 I의 피라졸 화합물에 대한 대안적 일반 합성 경로를 보여주는 것이다. 그러므로, 첫 번째 단계에서, 화학식 XI의 요오도피라졸 카르복살데히드는 (예를 들어, 화학식 XIVc의 피나콜 보란(식 중, $L_{1'}$는 결합이

고, $R^{W'}$는 헤테로사이클로알케닐 또는 사이클로알케닐 기이며, Q는 피나콜 보란기임)과의 스즈키 반응을 통해) 화학식 XIV의 시약 또는 화합물과 커플링되고, 두 번째 단계에서는, 상응하는 환원적 아민화 반응이 수행되어, 화학식 XV의 공통된 중간체들이 제조된다.

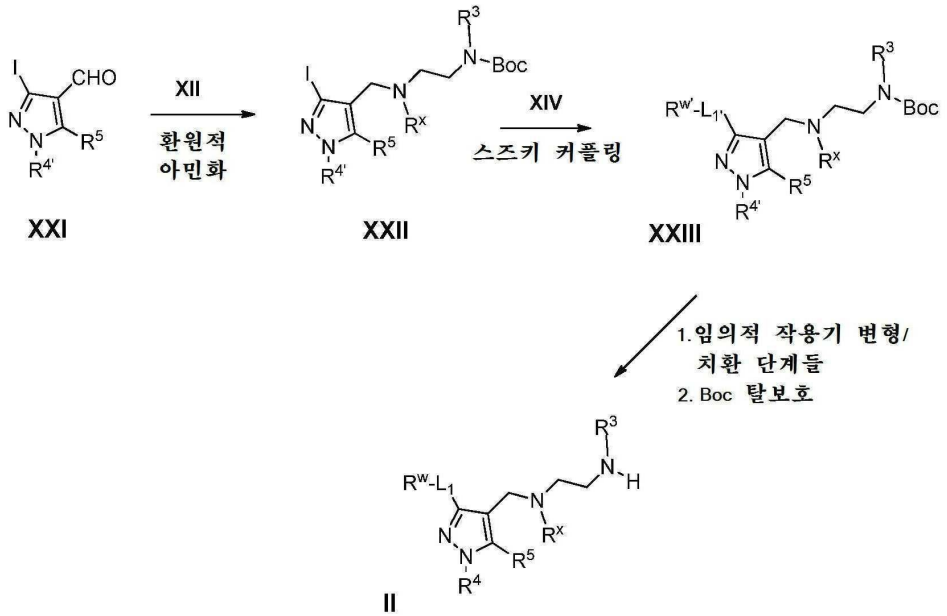
[1894] [반응식 1.1]



[1895]

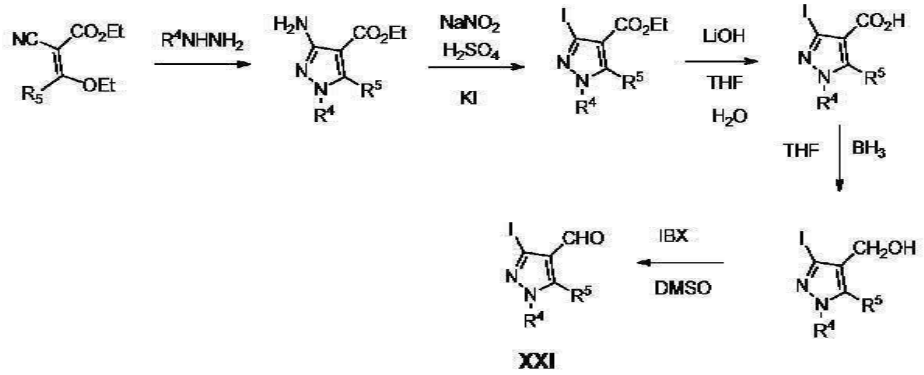
[1896] 특정 구현예들에서, 화삭식 XI의 요오도피라졸 카르복살데히드는 확립된 합성 화학 방법에 의해 적당한 공지의 피라졸 화합물 중간체로부터 제조될 수 있다. 표준 방법들로서는 3-카르복실산 피라졸의 직접 요오드화법 및 4-카르복실산 3-아미노피라졸의 샌드메이어 반응(Sandmeyer reaction)을 포함한다. 특정 구현예들에서, 요오도피라졸 카르복살데히드는, 하이드록시메틸기로의 환원후 카르복살데히드로의 산화에 의해, 카르복실산요오도피라졸로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예들에서, 모노-Boc 보호된 에틸렌디아민(XII)은, 에틸렌디아민을 유도체화 또는 제조하는 것으로 문헌에 알려진 표준 방법들에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, 화학식 XII의 중간체들은, 상응하는 비보호 디아민 전구체들을 Boc_2O로 처리하고, 모노- 및 디-Boc화된 생성물들의 혼합물을 정재함으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 II의 피라졸 화합물은, 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 XXI의 요오도피라졸 카르복살데히드로부터 제조될 수 있다. R^4가 수소인 특정 구현예들에서, 화학식 II의 화합물은 호변이성체인 화학식 III의 화합물과 같다. 특정 구현예들에서, $R^{4'}$는 최종 Boc 탈보호 단계에서 산성 조건 하에 수소로 분해될 수 있는 보호기, 예를 들어 테트라하이드로피라닐(THP)이다. 특정 구현예들에서, 화학식 XXI의 요오도피라졸 카르복살데히드는 반응식 3에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[1897] [반응식 2]



[1898]

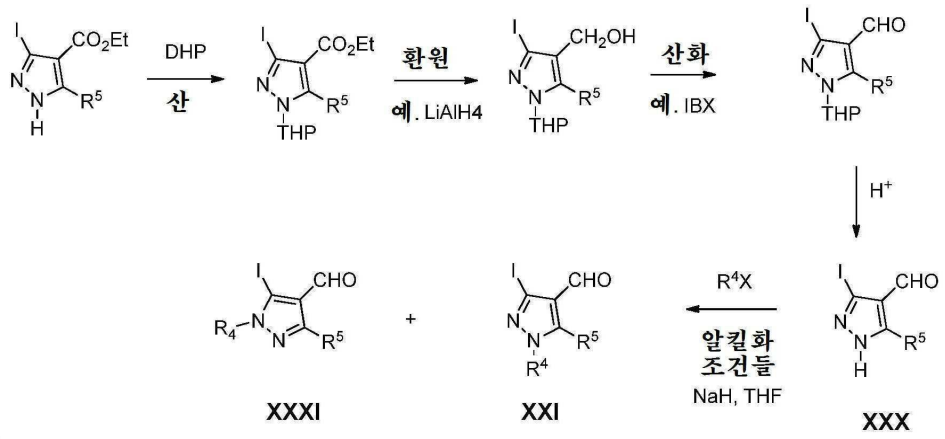
[1899] [반응식 3]



[1900]

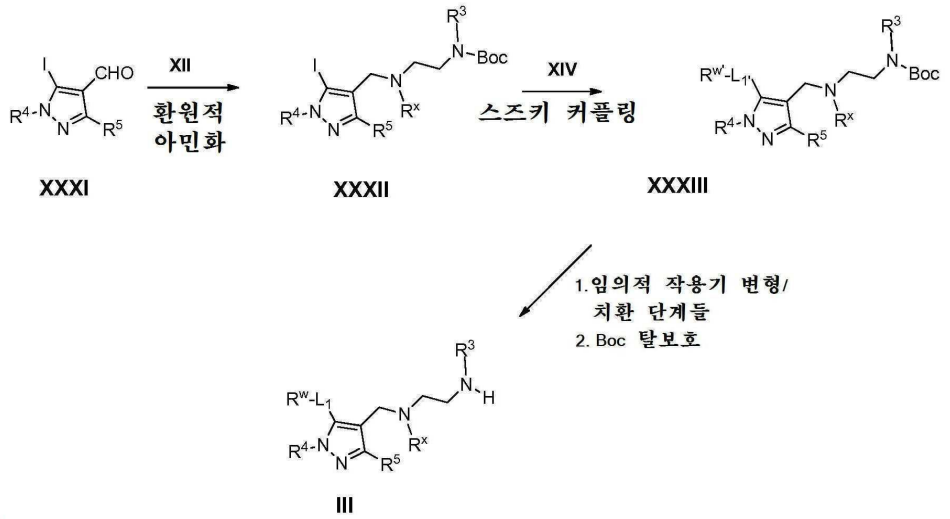
[1901] 특정 구현예들에서, 화학식 XXI의 요오도피라졸 카르복살데히드는 또한 화학식 XXXI의 요오도피라졸 카르복살데히드도 제공하는, 반응식 4에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 XXX의 중간체의 알킬화는 크로마토그래피에 의해 분리되는 피라졸 질소 알킬화 이성체들의 혼합물을 생성하며, 그 결과 순수한 이성체들(XXI 및 XXXI)이 제조된다. 특정 구현예들에서, 화학식 III의 피라졸 화합물은 반응식 5에 도시된 바와 같이 화학식 XXXI의 요오도피라졸 카르복살데히드로부터 제조될 수 있다.

[1902] [반응식 4]



[1903]

[1904] [반응식 5]

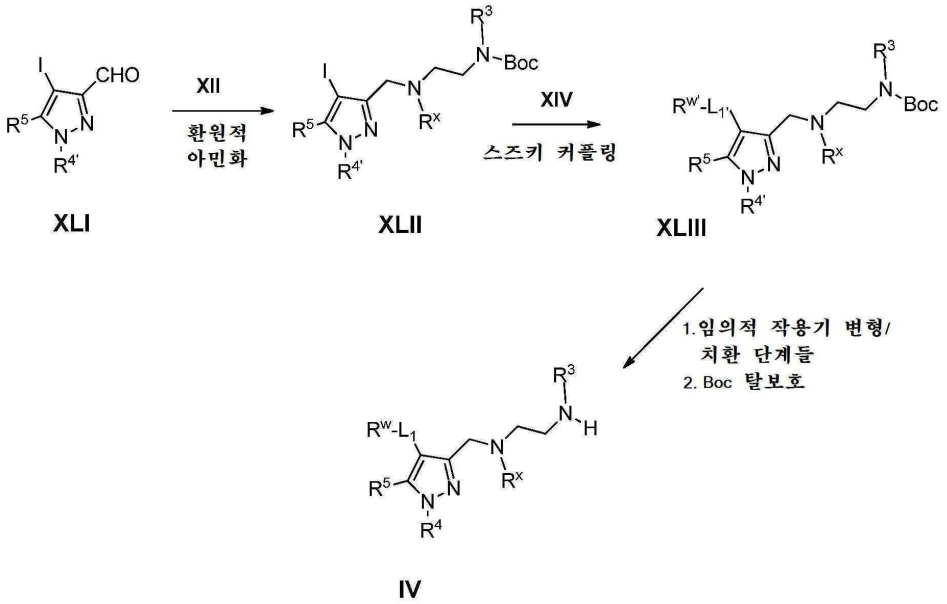


[1905]

[1906] 특정 구현예들에서, 화학식 IV의 피라졸 화합물은 반응식 6에 도시된 바와 같이 화학식 XLI의 요오도피라졸 카르복살데히드로부터 제조될 수 있다. R^4가 수소인 특정 구현예들에서, 화학식 IV의 화합물은 호변이성체인 화학

식 V의 화합물과 같다. 화학식 IV의 화합물 중 R^4가 수소인 특정 구현예들에서, 중간체(XLI) 중 $R^{4'}$는 최종 Boc 탈보호 단계에서 산성 조건 하에 수소로 분해될 수 있는 선택된 보호기, 예를 들어 테트라하이드로피라닐(THP)일 수 있다.

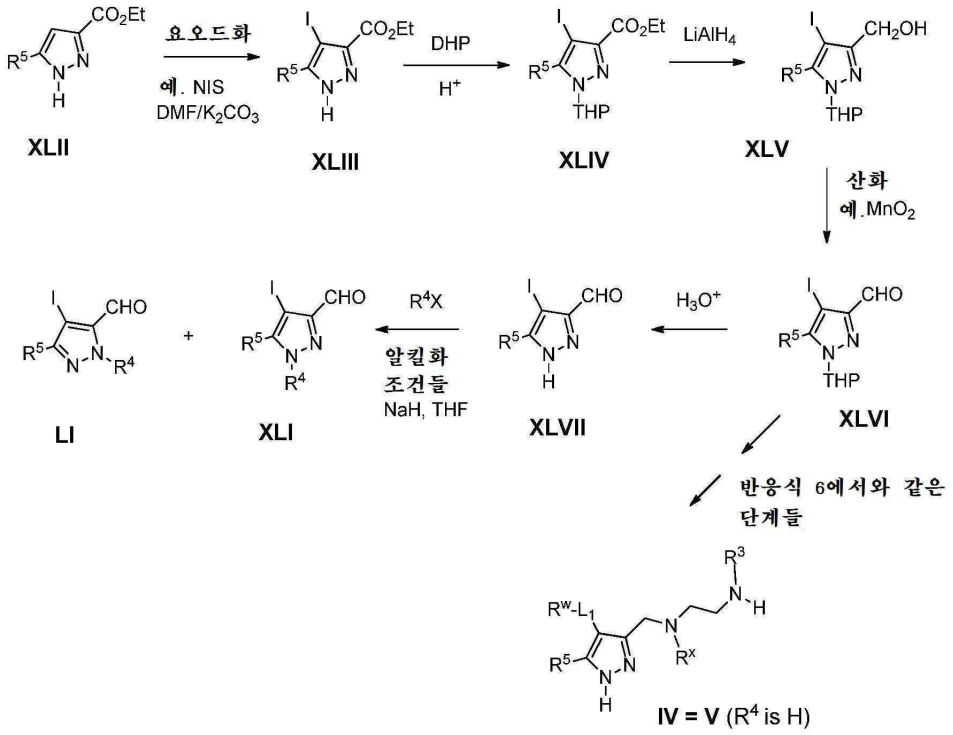
[1907] [반응식 6]



[1908]

[1909] 특정 구현예들에서, 화학식 XLI 및 LI의 요오도피라졸 카르복살데히드는 반응식 7에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 특정 구현예들에서, 요오도피라졸 카르복살데히드의 R^4기는, 화학식 XLVII의 중간체의 알킬화를 통해 도입될 수 있다. 이 반응을 통하여 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는, 화학식 XLI 및 LI의 중간체 화합물들의 혼합물이 제조될 수 있다. 특정 구현예들에서, THP 보호된 화학식 XLVI의 중간체는 반응식 7에 도시된 바와 같이, R^4가 H인 화학식 IV의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.

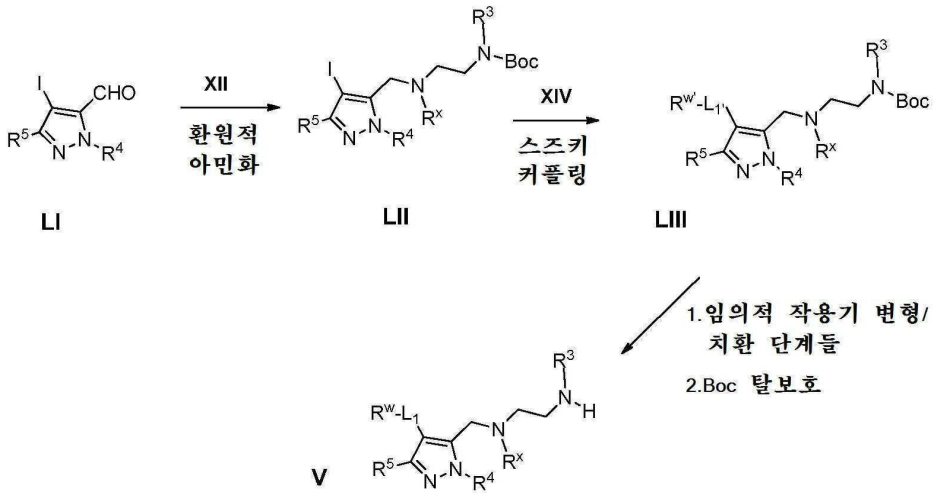
[1910] [반응식 7]



[1911]

[1912] 특정 구현예들에서, 화학식 V의 피라졸 화합물은 반응식 8에 도시된 바와 같이 화학식 LI의 요오도피라졸 카르복살데히드로부터 제조될 수 있다.

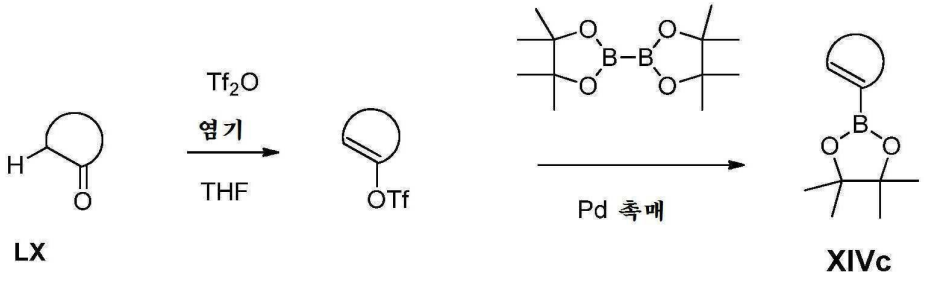
[1913] [반응식 8]



[1914]

[1915] 특정 구현예들에서, 화학식 XIVa, XIVb 및 XIVc의 보론산 및 보론산 에스테르들은 시판되고 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 XIVa 및 XIVb의 화합물들은 또한 표준적 방법들, 예를 들어 n-BuLi 처리후, 붕산트리메틸이 사용되는 중간체 리튬 종들의 포집을 통해, 브롬화알케닐 및 말단 알킨으로부터 제조될 수도 있다. 특정 구현예들에서, 화학식 XIVc의 화합물은, 반응식 9에 도시된 바와 같이 중간체인 트리플산 에놀을 거쳐 상응하는 환형 케톤(LX)으로부터 제조될 수 있다.

[1916] [반응식 9]



[1917]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1918] **실시예**

[1919] 본원에 기술된 발명이 더 완전히 이해될 수 있도록 이하 실시예들이 제시되어 있다. 이러한 실시예들은 오로지 예시를 위한 목적으로 제시된 것일 뿐 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 될 것임이 이해되어야 한다.

[1920] *합성 방법들*

[1921] 본 발명의 화합물을 제조하고 특성 규명하기 위한 일반적인 방법들과 실험 과정들이 이하에 제시되어 있다. 필요한 경우라면 언제든 반응물들은 통상의 열판 장치 또는 가열 맨틀 또는 극초단파 조사 장비를 사용하여 가열하였다. 반응들을 교반이 수행되거나 수행되지 않으면서 대기압 또는 고압하에 개방 또는 밀폐 용기들 내에서 진행하였다. 반응의 진행은 이하에 기술된 기구와 방법들이 사용되는 통상의 기술들, 예를 들어 TLC, HPLC, UPLC 또는 LCMS를 통해 모니터하였다. 반응물들을 급랭하였으며, 제공된 특정 실시예들에 기술된 바와 같은 통상의 방법들이 사용되어 미정제 화합물들을 분리하였다. 용매 제거는 가열이 수행되거나 수행되지 않으면서 대기압 또는 감압하에 회전식 증발기 또는 원심 분리형 증발기가 사용되어 수행하였다.

[1922] 화합물의 정제는, 필요에 따라 다양한 통상의 방법들, 예를 들어 정상 또는 역상 HPLC 또는 플래시 컬럼 또는

예비 TLC 평판들 중 어느 하나가 사용되어 산성, 중성 또는 염기성 조건 하에서 수행되는 예비 크로마토그래피(이에 한정되는 것은 아님)가 사용되어 수행되었다. 화합물의 순도와 질량은, 표준 HPLC 및/또는 UPLC 및/또는 MS 분광분석법 및/또는 LCMS 및/또는 GC 장비(다음과 같은 기구들, 즉 ZQ 검출기 및 ESI 소스와 연결된 2996 PDA 검출기를 포함하는 워터스 얼라이언스(Waters Alliance) 2695; 시마즈(Shimadzu) LDMS-2020; SQ 검출기 및 ESI 소스와 연결된 PDA 검출기를 포함하는 워터스 액퀴티(Waters Acquity) H 클래스; PDA 검출기를 포함하는 애질런트(Agilent) 1100 시리즈; 2998 PDA 검출기를 포함하는 워터스 얼라이언스 2695; ESI 소스를 포함하는 AB SCIEX API 2000; 애질런트 7890 GC를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아님)을 사용하여 확인되었다. 예시된 화합물들을 MeOH 또는 MeCN 중 어느 하나에 농도 약 1mg/ mℓ가 되도록 용해하였으며, 이하 표에 제공된 방법들을 사용하여 이 용액 0.5~10㎕를 LCMS 시스템에 주입함으로써 분석을 수행하였다:

[1923]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (mℓ /분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
A	심-팩 (Shim-pack) XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.1 분 동안), 100%에서 5% B(0.2 분내), 그 다음 중지	250	1.5
B	제미니(Gemini)-NX 3 ㎛ C18 110A	물/0.04% 암모니아	ACN	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.1 분 동안),	200	0.75

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					100%에서 5% B(0.1분내), 그 다음 중지		
C	심-팩 XR-ODS 1.6 ㎛ 2.0×50 ㎜	물/0.05% FA	ACN/0.05% FA	1	5%에서 100% B(2.0분내), 100% B(1.1분 동안), 100%에서 5% B(0.1분내), 그 다음 중지	250	0.85
D	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.0분내), 100% B(1.1분 동안), 100%에서 5% B(0.1분내), 그 다음 중지	250	0.95
E	워터스 X셀렉트 (Waters Xselect) C18 3.5 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% FA	ACN/0.05% FA	0.9	5%에서 100% B(2.0분내), 100% B(1.1분 동안), 100%에서 5% B(0.1분내), 그 다음 중지	250	1.5

[1924]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
F	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 80% B(3.25 분내), 80% B(1.35 분 동안), 80%에서 5% B(0.3 분내), 그 다음 중지	200	0.95
G	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 70% B(2.50 분내), 70% B(0.70 분 동안), 70%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	0.95
H	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.20 분내), 100% B(1.00 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	0.95
I	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(1.20 분내), 100% B(1.00 분	250	0.95

[1925]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지		
J	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 70% B(3.20 분내), 70% B(0.75 분 동안), 70%에서 5% B(0.35 분내), 그 다음 중지	250	0.95
K	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 80% B(3.00 분내), 80% B(0.8 분 동안), 80%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.5
L	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(3.0 분내), 100% B(0.8 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.5

[1926]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
M	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.20 분내), 100% B(1.00 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.5
N	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 80% B(2.20 분내), 80% B(1.0 분 동안), 80%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.5
O	Zorbax Eclipse Plus C18 4.6×100 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 70% B(8.00 분내), 70% B(2.0 분 동안), 그 다음 중지	250	1.5
P	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 65% B(3.00 분내), 65% B(0.80 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음	250	1.5

[1927]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지		
U	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 40% B(2.50 분내), 40% B(0.7 분 동안), 40%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	0.95
V	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 60% B(4.20 분내), 60% B(1.0 분 동안), 60%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	1.05
W	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.20 분내), 100% B(1.00 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	0.95

[1928]

[1930]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지		
U	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 40% B(2.50 분내), 40% B(0.7 분 동안), 40%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	0.95
V	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 60% B(4.20 분내), 60% B(1.0 분 동안), 60%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	1.05
W	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.20 분내), 100% B(1.00 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	0.95

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
X	심-팩 XR-ODS 1.6 ㎛ 2.0×50 ㎜	물/0.05% FA	ACN/0.05% FA	0.7	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.1 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	200	0.85
Y	Ecliplis Plus C18 3.5 ㎛ 4.6×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.0 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1
Z	Ecliplis Plus C18 3.5 ㎛ 4.6×50 ㎜	물/10 ㎜ 탄산암모늄	ACN / 5% 물	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.0 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.1
A1	심-팩 XR-ODS 2.2 ㎛ 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.01 분 동안), 100%에서 5% B(0.1	250	1

[1932]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖ /분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					분내), 그 다음 중지		
A2	Ecliplis Plus C18 3.5 ㎛ 4.6×50 ㎜	물/10 ㎜ 탄산암모늄	ACN	1	5%에서 100% B(2.0 분내), 100% B(1.4 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	0.95
A3	Acquity BEH C18 1.7 ㎛ 2.1×50 ㎜	Water / 5 ㎜ 아세트산 암모늄 / 0.1% FA	ACN / 0.1% FA	0.55	5% B(0.01~0.4 분), 35% B(0.8 분), 55% B (1.2 분), 100% B(1.3 분내, 2.5~3.30 분), 5% B(3.31~4.0 분), 그 다음 중지		
A4	심-팩 XR-ODS 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 30% B(8.0 분내), 30% B(2.0 분 동안), 그 다음 중지	250	1.5
A5	심-팩 XR-ODS 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 100% B(2.2 분내),	250	1.5

[1934]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					100% B(1.0 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지		
A6	Atlantis HILIC 3.0×100 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	0.8	95%에서 60% B(4.0 분내), 60% B(4.0 분 동안), 그 다음 중지	250	1.5
A7	심-팩 XR-ODS 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5% B(0.5 분 동안), 5%에서 75% B(2.2 분), 100% B(1.0 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.5
A8	Zorbax SB-C18 5 ㎛ 4.6×150 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1.2	5%에서 70% B(10.0 분내), 70% B(5.0 분 동안), 그 다음 중지	250	1.05
A9	심-팩 XR-ODS 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 40% B(4.4 분내), 40% B(0.9 분 동안), 그 다음	250	0.95

[1936]

방법	컬럼	이동상 A	이동상 B	유속 (㎖/분)	구배 프로필	MS 열블록 온도 (℃)	MS 검출기 전압 (kV)
					중지		
A10	Atlantis T3 3 ㎛ 4.6×100 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5%에서 50% B(8.0 분내), 50% B(2.0 분 동안), 그 다음 중지	200	1.05
A11	심-팩 XR-ODS 3.0×50 ㎜	물/0.05% TFA	ACN/0.05% TFA	1	5% B(0.5 분 동안), 5%에서 100% B(1.7 분내), 100% B(1.0 분 동안), 100%에서 5% B(0.1 분내), 그 다음 중지	250	1.50

[1938]

[1939] 화합물의 구조 확인은, 필요한 때면 언제든지 핵 오버하우저 효과가 나타날 때 표준 300 또는 400 MHz NMR 분광 분석법을 통해 수행되었다.

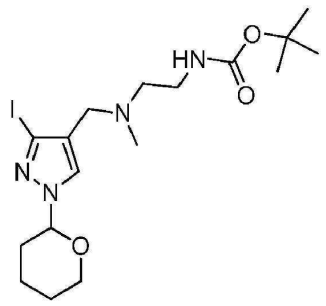
[1940] 다음과 같은 축약어들이 본원에 사용된다:

축약어	의미
ACN	아세트니트릴
atm.	대기
DCM	디클로로메탄
DHP	디하이드로피란
DIBAL	수소화디이소부틸알루미늄
DIEA	디이소프로필에틸아민
DMF	디메틸포름아미드
DMF-DMA	디메틸포름아미드디메틸아세탈
DMSO	설폭시화디메틸
dppf	1,1' -비스(디페닐포스피노)페로센
EA	아세트산에틸
ESI	전자 분무 이온화
EtOH	에탄올
FA	포름산
GC	기체 크로마토그래피
h	시간
Hex	헥산
HMDS	헥사메틸디실라지드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로판올

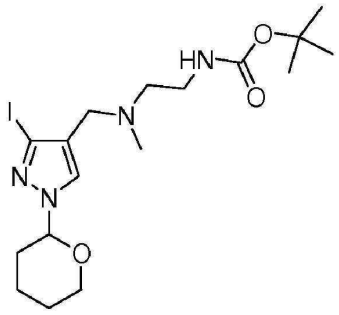
[1941]

[1942] <u>중간체 합성</u>

[1943] 중간체 카르밤산 tert-부틸(2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸(메틸)아미노)에틸)의 합성

[1944] 

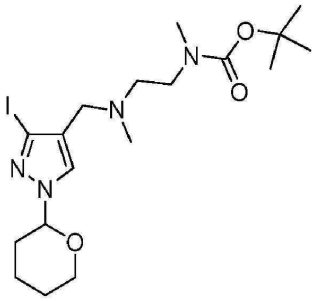
[1945] 단계 1: 카르밤산 tert-부틸(2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)



[1946]

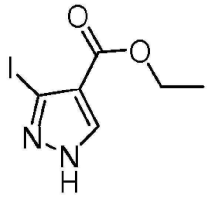
[1947] 실온에서 디클로로에탄(30 mℓ) 중 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(3.2 g, 10.45 mmol, 1.00 당량), 카르밤산 tert-부틸 N-[2-(메틸아미노)에틸](2.2 g, 12.63 mmol, 1.21 당량) 및 $NaBH(OAc)_3$(6.65 g, 31.38 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 중탄산나트륨 수용액 50 mℓ로 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×200 mℓ). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산 에틸 30%에서 100%)상에서 정제한 결과, 카르밤산 tert-부틸(2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 4.05 g(83%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.26-3.25 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 3H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm. LCMS (방법 C, ESI): RT = 0.58 min, m/z = 465.0 $[M+H]^+$.

[1948] **중간체 (메틸)카르밤산 tert-부틸(2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)의 합성**



[1949]

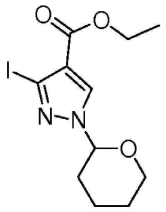
[1950] **단계 1: 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1H-피라졸**



[1951]

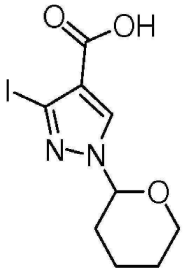
[1952] 5℃에서 50% 황산(90 mℓ) 중 4-카르복실산 에틸 3-아미노-1H-피라졸(10 g, 64.45 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에, 물(15 mℓ) 중 NaNO2(7.4 g, 107.25 mmol, 1.66 당량) 용액을 적가하였다. 5℃에서 반응물을 30 분 더 교반하였다. 5℃에서 여기에 물(15 mℓ) 중 KI(32.1 g, 193.37 mmol, 3.00 당량) 용액을 적가하였다. 이 반응물을 5℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 물 50 mℓ를 첨가하여 급랭하였다. 침전물을 여과로 수집한 후, 아세트산 에틸 150 mℓ에 용해하였다. 이로부터 생성된 용액을 포화 Na_2SO_3 용액(1×100 mℓ), 포화 중탄산나트륨 용액(1×100 mℓ) 및 염수(1×100 mℓ)로 연속 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축한 결과, 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1H-피라졸 10.8 g(63%)이 황색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 3H) ppm. LCMS (방법 B, ESI): RT = 1.36 min, m/z = 267.0 $[M+H]^+$.

[1953] 단계 2: 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸

[1954] 

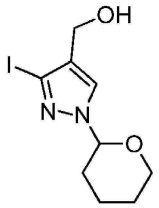
[1955] 60℃에서 THF(100 ㎖) 중 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1H-피라졸(10.8 g, 40.60 mmol, 1.00 당량), 3,4-디하이드로-2H-피란(10 g, 118.88 mmol, 2.93 당량) 및 TsOH(780mg, 4.53 mmol, 0.11 당량) 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 여기에 포화 중탄산나트륨 용액 100 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(2×80 ㎖). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 아세트산에틸/석유 에테르(1:20))으로 정제한 결과, 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸 13 g(91%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 3H) ppm. LCMS (method C, ESI): RT = 1.53 min, m/z = 351.0 $[M+H]^+$.

[1956] 단계 3: 3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산

[1957] 

[1958] THF(300 ㎖) 및 메탄올(300 ㎖) 중 4-카르복실산 에틸 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸(85 g, 242.75 mmol, 1.00 당량) 용액에, 물(400 ㎖) 중 LiOH(17.5 g, 730.69 mmol, 3.01 당량) 용액을 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 진공하에 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 이로부터 생성된 용액을 H_2O 400 ㎖로 희석한 다음, 1M 염화수소산으로 pH6.0이 될 때까지 산성화하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×800 ㎖). 합하여진 유기층들을 염수로 세정하고 나서(3×1000 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축한 결과, 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산 75 g(96%)이 회백색 고체로서 제조되었다. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.23 min, m/z = 323.0 $[M+H]^+$.

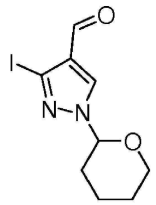
[1959] 단계 4: (3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메탄올

[1960] 

[1961] 5℃에서 질소 대기하에 유지하여 두었던, 무수 THF(300 ㎖) 중 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산(28 g, 86.93 mmol, 1.00 당량) 용액에 THF(300 ㎖) 중 BH_3 1M 용액을 적가하면서 교반하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 여기에 포화 NH_4Cl 용액 300 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×1000 ㎖). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 아세트산에틸/석유 에테르(1:1))상에서 정제한 결과, (3-

요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메탄올 12.67 g(47%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.73 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 2H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.16 min, m/z = 309.0 $[M+H]^+$.

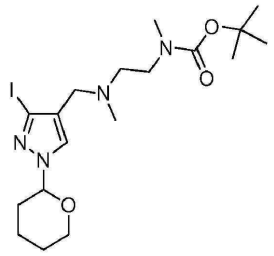
[1962] **단계 5: 3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드**



[1963]

[1964] 질소 퍼징(purging)된 250 mℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크 내에서, -78℃에 질소 대기하에 유지되었던 무수 디클로로메탄(300 mℓ) 중 염화옥살릴(18.576 g, 146.35 mmol, 3.01 당량)의 교반 용액에 DMSO(15.138 g, 193.75 mmol, 3.98 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -65℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 -65℃에서 디클로로메탄(100 mℓ) 중 (3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메탄올(15.0 g, 48.68 mmol, 1.00 당량) 용액을 상기 반응 혼합물에 적가한 다음, 이 반응물을 -65℃에서 60 분 더 교반하였다. -65℃에서 여기에 트리에틸아민(40.6 mℓ)을 적가한 후, 반응물을 -65℃에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 0℃로 승온시킨 다음, 포화 NH_4Cl 용액 100 mℓ를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×400 mℓ). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 아세트산에틸/석유 에테르(1:20)) 상에서 정제한 결과, 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드 13.48 g(90%)이 금색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 5.49 (dd, *J* = 2.7 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.35 min, m/z = 307.0 $[M+H]^+$.

[1965] **단계 6: (메틸)카르밤산 tert-부틸(2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)**

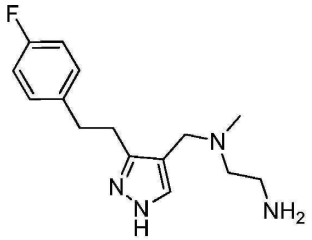


[1966]

[1967] 실온에서 디클로로에탄(300 mℓ) 중 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(21.5 g, 70.24 mmol, 1.00 당량), 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-(2-(메틸아미노)에틸)(20 g, 106.23 mmol, 1.51 당량) 및 $NaBH(OAc)_3$(29.8 g, 137.98 mmol, 1.96 당량) 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 디클로로메탄 300 mℓ로 희석하고 나서, 염수로 세정하였다(3×300 mℓ). 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 디클로로메탄 중 메탄올 0에서 7%) 상에서 정제한 결과, (메틸)카르밤산 tert-부틸 (2-(((3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 31 g(92%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.17 min, m/z = 479.0 $[M+H]^+$.

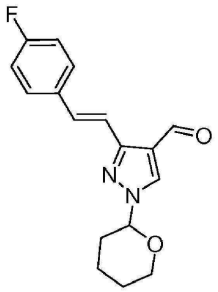
[1968] <u>화합물 23</u>

[1969] N^1-((3-(4-플루오로페네틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민



[1970]

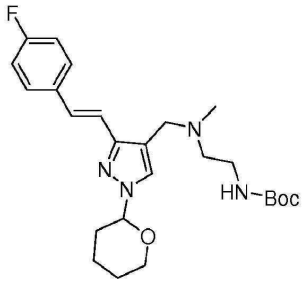
[1971] 단계 1: (R/S)(E)-3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드



[1972]

[1973] 질소 대기하에 100℃에서 밤새도록 N,N-디메틸포름아미드(10 ㎖) 중 (R/S) 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(800mg, 2.61 mmol, 1.00 당량), 1-에테닐-4-플루오로벤젠(957mg, 7.84 mmol, 3.00 당량), $Pd(PPh_3)_4$(302mg, 0.26 mmol, 0.10 당량) 및 탄산칼륨(1082mg, 7.83 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 냉각하고 나서, 여기에 물 100 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다(3×100 ㎖). 합하여진 유기층들을 염수로 세정하고 나서(3×100 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 1에서 15%) 상에서 정제한 결과, (E)-3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드 220mg(28%)이 황색 오일로서 제조되었다. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.49 min, m/z = 301.0 $[M+H]^+$.

[1974] 단계 2: 카르밤산 (R/S) (E)-tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸(메틸)아미노)에틸)

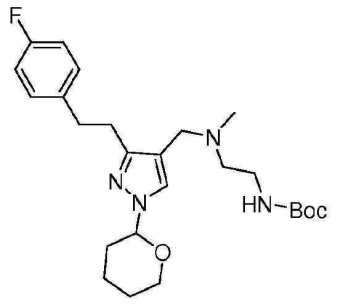


[1975]

[1976] 1,2-디클로로에탄(10 ㎖) 중 (R/S) (E)-3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(220mg, 0.73 mmol, 1.00 당량) 및 카르밤산 tert-부틸 N-[2-(메틸아미노)에틸](153mg, 0.88 mmol, 1.20 당량)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(311mg, 1.44 mmol, 1.97 당량)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 아세트산에틸 100 ㎖로 희석하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 염수로 세정한 다음(3×100 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 20에서 60%) 상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) (E)-tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 220mg(65%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (br s, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.7Hz, 2H), 6.90 (d, J = 15.9Hz, 1H), 5.38 (t, J = 2.7Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 2.19-2.08 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 3H) ppm. LCMS (방법 D, ESI): RT =

1.31min, m/z = 459.2 $[M+H]^+$.

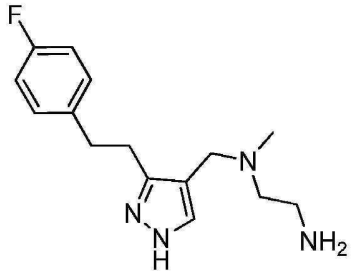
[1977] **단계 3: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로페네틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)**



[1978]

[1979] 수소 대기하에 실온에서 메탄올(50 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) (E)-tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로스티릴)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)(220mg, 0.48 mmol, 1.00 당량) 및 레이니(Raney) Ni(20mg)의 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하였으며, 여과물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 성유 에테르 중 아세트산에틸 1에서 7%) 상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로페네틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 150mg(68%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.7Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 6.6Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.4Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 11.4Hz, 1H), 3.44 (br s, 4H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 6H), 1.45 (s, 9H) ppm. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.29min, m/z = 461.2 $[M+H]^+$.

[1980] **단계 4: N^1-((3-(4-플루오로페네틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민(화합물 23)**

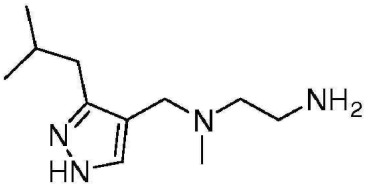


[1981]

[1982] 60℃에서 3N 염화수소산(20 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4-플루오로페네틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)(150mg, 0.33 mmol, 1.00 당량) 용액을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 디클로로메탄으로 세정하였다(3×20 ㎖). 수성층을 진공하에 농축한 다음, 미정제 생성물을, 다음과 같은 조건들(Prep-HPLC-025)에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, 트리플루오로아세트산 N^1-((3-(4-플루오로페네틸)-1H-피라졸-4-일)메틸-N^1-메틸렌-1,2-디아민 42.9mg(26%)이 황색 오일로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 예비 페닐 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 ㎜; 이동상, 10 mmol NH_4HCO_3 및 MeCN 포함 물(MeCN 20.0에서 30.0%(10 분 이내)에서 95.0%(1 분 이내), 95.0%에서 유지(1 분 이내)에서 20.0%로 강하(2 분 이내)); 검출기, UV 254/220㎚. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ: 7.70 (s, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.97-2.80 (m, 4H), 2.58 (s, 3H) ppm. LCMS (방법 G, ESI): RT = 1.22 min, *m/z* = 277.1 $[M+H]^+$.

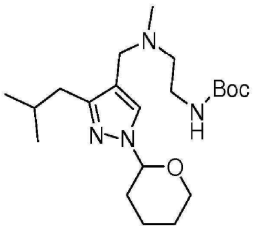
[1983] <u>화합물 28</u>

[1984] N^1-((3-이소-부틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민



[1985]

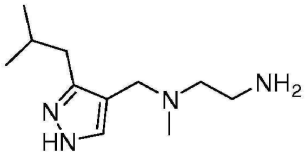
[1986] 단계 1: 카르밤산 tert-부틸 2-(((3-이소-부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)



[1987]

[1988] 질소 대기하에 100℃에서, 에틸렌글리콜디메틸에테르(20 mℓ) 및 H_2O(2 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](400mg, 0.86 mmol, 1.00 당량), (2-메틸프로필)보론산(168mg, 1.65 mmol, 1.50 당량), K_3PO_4-$3H_2O$(877mg, 3.00 당량) 및 A-포스-$PdCl_2$(77.8mg, 0.10 당량)의 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 다음과 같은 조건(1#-Pre-HPLC-005 (워터스))에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, 카르밤산 tert-부틸 2-(((3-이소-부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 50 mg(15%)이 무색 오일로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상, 10 mmol NH_4HCO_3 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 18%에서 58%(10 분 이내)에서 95%(1 분 이내)에서 18%로 강하(2 분 이내); 검출기, UV 254/220nm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.27 min, m/z = 395.0 $[M+H]^+$.

[1989] 단계 2: N^1-((3-이소-부틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민(화합물 28)

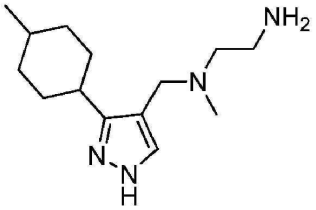


[1990]

[1991] 25℃에서 THF(10 mℓ) 및 12N 염화수소산(2 mℓ) 중 카르밤산 tert-부틸 2-(((3-이소-부틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)(50mg, 0.13 mmol, 1.00 당량) 용액을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 테트라하이드로푸란 5 mℓ로 희석한 다음, 10% 탄산나트륨 용액을 사용하여 이 용액의 pH값을 9로 맞추었다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 메탄올 5 mℓ 중에 용해한 다음, 다음과 같은 조건(1#-Pre-HPLC-005 (워터스))에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, N^1-((3-이소-부틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민 6mg(23%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상, 10 mmol NH_4HCO_3 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 18%에서 58%(10 분 이내)에서 95%(1 분 이내)에서 18%로 강하(2 분 이내); 검출기, UV 254/220nm. ^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD) 7.49 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 6H) ppm. LCMS (방법 AA1 ESI): RT = 1.02 min, m/z = 211.0 $[M+H]^+$.

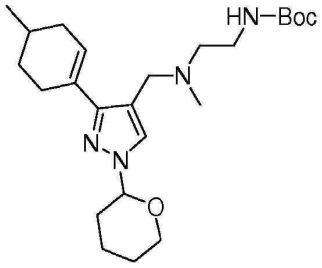
[1992] <u>화합물 37</u>

[1993] N^1-메틸-N^1-((3-(4-메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민



[1994]

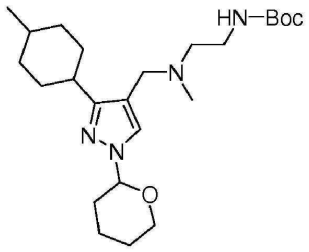
[1995] 단계 1: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)



[1996]

[1997] 100℃ 및 질소 대기하에, 물(1 mℓ) 및 1,4-디옥산(10 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](50mg, 0.11 mmol, 1.00 당량), 탄산칼륨(45mg, 0.33 mmol, 3.02 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(36mg, 0.16 mmol, 1.51 당량), Pd(dppf)Cl_2(8mg, 0.01 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 성유 에테르 중 아세트산에틸 0에서 50%)상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 30mg(64%)이 갈색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7.29 (s, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.70-3.27 (m, 2H), 2.54-2.29 (m, 6H), 2.54-2.29 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.46-1.38 (m, 3H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.31 min, m/z = 433.0 $[M+H]^+$.

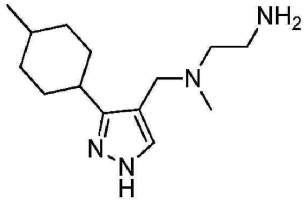
[1998] 단계 2: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)



[1999]

[2000] 메탄올(20 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(200mg, 0.46 mmol, 1.00 당량) 및 10% 탄소상 팔라듐(30mg)의 혼합물을 수소 20atm하에 25℃의 50 mℓ들이 고압 반응기내에서 2일 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거한 다음, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 미정제 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 200mg이 황색 오일로서 제조되었다. 미정제 생성물을 추가의 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS (방법 C, ESI): RT = 0.77 min, m/z = 435.0 $[M+H]^+$.

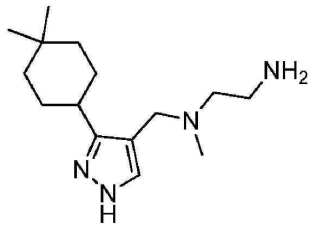
[2001] 단계 3: N^1-메틸-N^1-((3-(4-메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민(화합물 37)

[2002] 

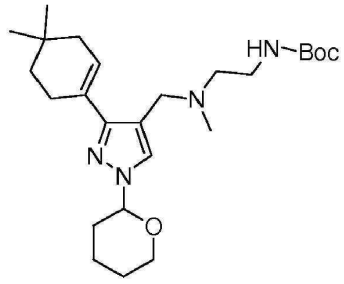
[2003] 60℃에서 4N 염화수소산(10 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(200㎎, 0.46 mmol, 1.00 당량) 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물을 예비-HPLC에 의해 다음과 같은 조건(2#-워터스 2767-2(HPLC-08))에 따라서 정제한 결과, 트리플루오로아세트산 N^1-메틸-N^1-((3-(4-메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민 62.3㎎(28%)이 무색 반고체로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18, 5 ㎛, 19×150 ㎜; 이동상, 50 mmol CF_3COOH 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 10%에서 28%(2 분 이내)에서 46.0%(10 분 이내)에서 100.0%(1 분 이내)에서 10.0%로 강하(1 분 이내); 검출기, UV 254 nm. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.78 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.47-3.31 (m, 4H), 2.79-2.60 (s, 4H), 2.74-2.70 (m, 1H), 1.90-1.25 (m, 8H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. LCMS (방법 V, ESI): RT= 1.51 min, 9.12 min, m/z = 251.1 $[M+H]^+$.

[2004] <u>화합물 38</u>

[2005] N^1-((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민

[2006] 

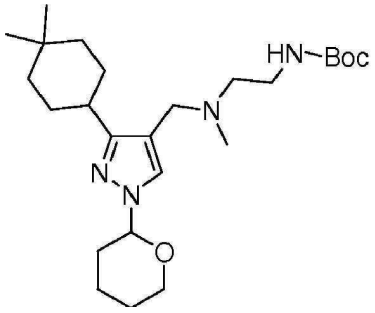
[2007] 단계 1: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)

[2008] 

[2009] 질소 대기하에 100℃에서, 1,4-디옥산(20 ㎖) 및 물(4 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](300㎎, 0.65 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl_2(52㎎, 0.07 mmol, 0.11 당량), 2-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(229㎎, 0.97 mmol, 1.50 당량) 및 탄산칼륨(268㎎, 1.94 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 1에서 41%) 상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 250㎎(87%)이 황색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR

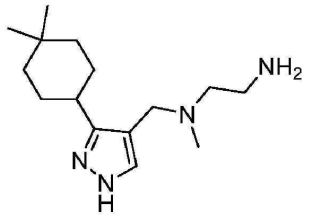
(300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (s, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.18-4.07(m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 4H), 2.51-2.50 (m, 3H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.73-1.71 (m, 3H), 1.70-1.66 (m, 6H), 1.47(s, 9H), 1.28-1.26 (m, 4H) ppm. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.33 min, m/z = 447.0 $[M+H]^+$.

[2010] **단계 2: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)**

[2011] 

[2012] 메탄올(20 mℓ) 중 에틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)(250mg, 0.56 mmol, 1.00 당량) 및 10% 탄소상 팔라듐(30mg) 촉매의 혼합물을 수소 20atm 하에 25℃의 50 mℓ들이 고압 반응기 내에서 2일 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하였다. 여과물을 진공하에 농축한 결과, 미정제 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸) 250mg이 황색 오일로서 제조되었다. 미정제 생성물을 추가의 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS (방법 C, ESI): RT = 0.80 min, m/z = 449.0 $[M+H]^+$.

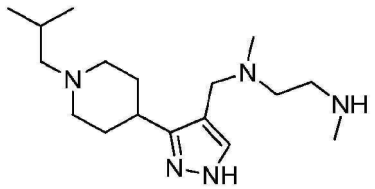
[2013] **단계 3: N^1-((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민(화합물 38)**

[2014] 

[2015] 60℃에서 4N 염화수소산(10 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)(250mg, 0.56 mmol, 1.00 당량) 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물을 예비-HPLC에 의해 다음과 같은 조건(2#-워터스 2767-2(HPLC-08))에 따라서 정제한 결과, 트리플루오로아세트산 N^1-((3-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민 171.2mg(62%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상, 50 mmol CF_3COOH 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 10.0%에서 28.0%(2 분 이내)에서 46.0%(10 분 이내)에서 100.0%(1 분 이내)에서 10.0%로 강하(1 분 이내); 검출기, UV 254nm. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.75 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.87 (s, 3H) ppm. LCMS (방법 M, ESI): RT = 1.15, m/z = 265.1 $[M+H]^+$.

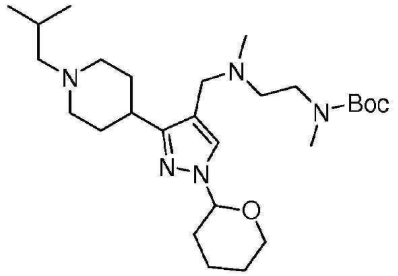
[2016] <u>화합물 39</u>

[2017] N^1-((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1,N^2-디메틸에탄-1,2-디아민



[2018]

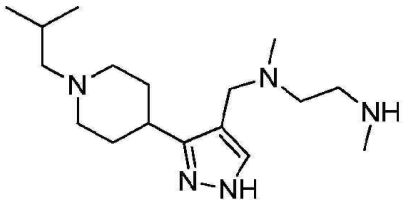
[2019] 단계 1: (메틸)카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)



[2020]

[2021] 1,2-디클로로에탄(15 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([[1-(옥산-2-일)-3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]메틸])아미노]에틸](250mg, 0.57 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸프로파날(62mg, 0.86 mmol, 1.50 당량)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(364mg, 3.00 당량)를 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 진공하에 농축한 결과, 미정제 (메틸)카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸 160mg이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.52 min, m/z = 492.2 $[M+H]^+$.

[2022] 단계 2: N^1-((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1,N^2-디메틸에탄-1,2-디아민(화합물 39)

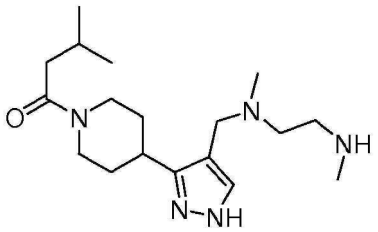


[2023]

[2024] 에탄올(2 ㎖), 1,4-디옥산(4 ㎖) 및 3N 염화수소산(2 ㎖) 중 (메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)에틸)(130mg, 0.26 mmol, 1.00 당량) 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축한 다음, 잔류물을 다음과 같은 조건(1#-Pre-HPLC-005(워터스))에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, 트리플루오로아세트산 N^1-((3-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N^1,N^2-디메틸에탄-1,2-디아민 39.5mg(28%)이 무색 고체로서 제조되었다: 컬럼, 선파이어 Prep C18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상: 상 A: 0.05% TFA 포함 물; 상 B: MeCN(CH_3CN 5%에서 17%(10 분 내), 0%로 강하(0 분 내)); 검출기, UV 254/220nm. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.81 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.71-3.35 (m, 7H), 3.15-2.89 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 6H), 2.22-1.92 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. LCMS (방법 U, ESI): m/z = 308.2 $[M+H]^+$.

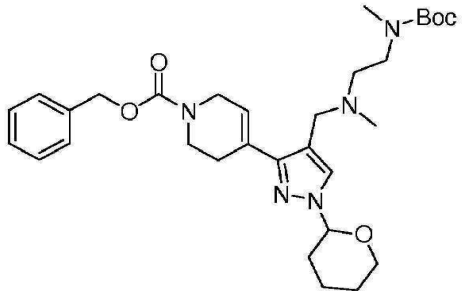
[2025] <u>화합물 40</u>

[2026] 3-메틸-1-(4-(4-((메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온



[2027]

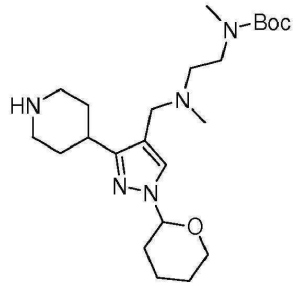
[2028] 단계 1: 1(2H)-카르복실산 (R/S) 벤질 4-(4-(((2-tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5,6-디하이드로피리딘



[2029]

[2030] 1,4-디옥산(30 ㎖) 및 물(3 ㎖) 중 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[4-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피롤-3-일]메틸](메틸)아미노)에틸](3.15 g, 6.60 mmol, 1.00 당량), 1-카르복실산 벤질 4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(2.5 g, 7.28 mmol, 1.10 당량), Pd(dppf)Cl_2(1.39 g, 1.90 mmol, 0.29 당량) 및 탄산칼륨(2.72 g, 19.68 mmol, 2.98 당량)의 혼합물을 질소 대기하에 100℃에서 밤새도록 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 나서, 여기에 물 30 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다(3×250 ㎖). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 0에서 15%) 상에서 정제한 결과, 1(2H)-카르복실산 (R/S) 벤질 4-(4-(((2-tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5,6-디하이드로피리딘 2.1 g(56%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7.58-7.49 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.70-3.69 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.27 (m, 1H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 0.74 min, m/z = 568.0 $[M+H]^+$.

[2031] 단계 2: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)

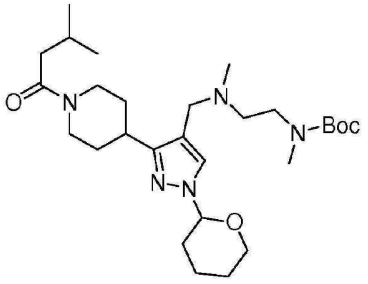


[2032]

[2033] 수소 대기 1기압하에, 메탄올(100 ㎖) 중 1(2H)-카르복실산 벤질 4-(4-(((2-tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-5,6-디하이드로피리딘(2 g, 3.52 mmol, 1.00 당량) 및 10% 탄소상 팔라듐(2 g) 촉매의 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거한 다음, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(피페리딘-4-일)-

1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 1.1 g(72%)이 갈색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 5.33-5.32 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.41-3.15 (m, 6H), 2.95-2.70 (m, 6H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.55-1.41 (m, 10H), 1.35-1.21 (m, 1H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.49 min, m/z = 436.2 $[M+H]^+$.

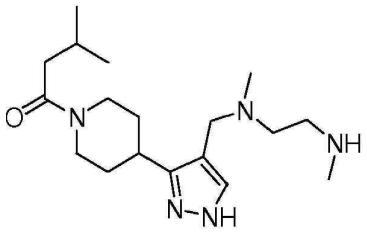
[2034] **단계 3: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)**



[2035]

[2036] 디클로로메탄(15 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(200㎎, 0.46 mmol, 1.00 당량) 및 트리에틸아민(1.14 g, 11.26 mmol, 24.52 당량)의 용액에 염화3-메틸부타노일(67㎎, 0.56 mmol, 1.21 당량)을 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 2 ㎖를 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축한 결과, 미정제 카르밤산 (R/S) tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 250㎎이 황색 고체로서 제조되었다. LCMS (방법 D, ESI): RT = 1.22 min, m/z = 520.0 $[M+H]^+$.

[2037] **단계 4: 3-메틸-1-(4-(4-((메틸(2-메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온(화합물 40)**

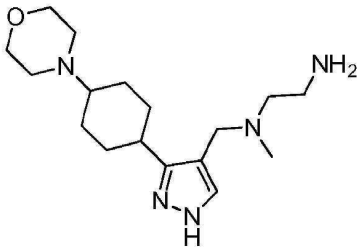


[2038]

[2039] 실온에서 에탄올(2 ㎖), 1,4-디옥산(4 ㎖) 및 12N 염화수소산(2 ㎖) 중 카르밤산 tert-부틸 메틸(2-(메틸((3-(1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(110 ㎎, 0.21 mmol, 1.00 당량) 용액을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 다음과 같은 조건(1#-Pre-HPLC-005(워터스))에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, 3-메틸-1-(4-(4-((메틸(2-메틸아미노)에틸)아미노)메틸)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 17.7㎎(25%)이 무색 고체로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 ㎜; 이동상, 10 mmol NH_4HCO_3 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 18%에서 58%(10 분 이내)에서 95%(1 분 이내)에서 18%로 강하(2 분 이내); 검출기, UV 254/220㎚. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.53 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.72-1.43 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. LCMS (방법 R, ESI): RT = 1.26 min, m/z = 336.2 $[M+H]^+$.

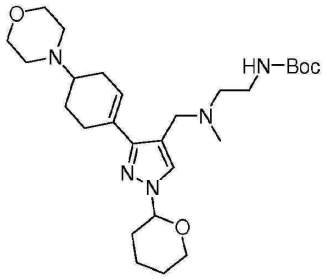
[2040] <u>화합물 43</u>

[2041] N^1-메틸-N^1-((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민



[2042]

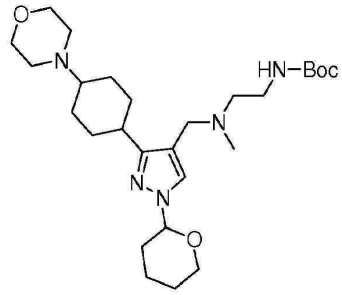
[2043] 단계 1: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)



[2044]

[2045] 질소 대기하에 100℃에서, 1,4-디옥산(20 mℓ) 및 물(2 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](400mg, 0.86 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl_2(66mg, 0.09 mmol, 0.10 당량), 탄산칼륨(356mg, 2.58 mmol, 2.99 당량) 및 4-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]모폴린(379mg, 1.29 mmol, 1.50 당량)의 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액 디클로로메탄 중 메탄올 0에서 3%) 상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 320mg(74%)이 갈색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1H), 6.13-6.12 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 5H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.26-3.25 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 5H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.00 min, m/z = 504.0 $[M+H]^+$.

[2046] 단계 2: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)

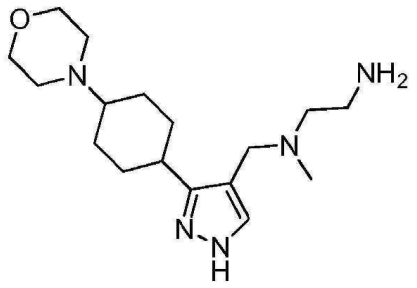


[2047]

[2048] 수소 대기 20atm하에 25℃의 50 mℓ들이 고압 반응기 내에서, 아세트산(15 mℓ) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(300mg, 0.60 mmol, 1.00 당량) 및 10% 탄소상 팔라듐(20mg)의 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하고 나서, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 미정제 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸) 300mg이 황색 오일로서 제조되었다. 이 미정제 생성물을 추가의 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS (방법 A, ESI): RT =

1.01 min, m/z = 506.0 $[M+H]^+$.

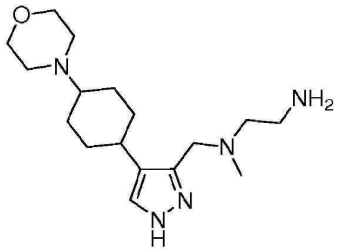
[2049] 단계 3: N^1-메틸-N^1-((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민(화합물 43)

[2050] 

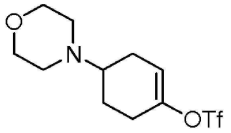
[2051] 60℃에서 4N 염화수소산(15 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)에틸)(300mg, 0.59 mmol, 1.00 당량) 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음과 같은 조건(워터스 2767-2(HPLC-08))에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, 트리플루오로아세트산 N^1-메틸-N^1-((3-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)에탄-1,2-디아민 36.5mg(11%)이 백색 고체로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상, 50 mmol CF_3COOH 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 10.0%에서 28.0%(2 분 이내)에서 46.0%(10 분 이내)에서 100.0%(1 분 이내)에서 10.0%로 강하(1 분 이내); 검출기, UV 254nm. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.47 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H) ppm. LCMS (방법 M, ESI): m/z = 322.2 $[M+H]^+$.

[2052] <u>화합물 44</u>

[2053] N^1-메틸-N^1-((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)메틸)에탄-1,2-디아민

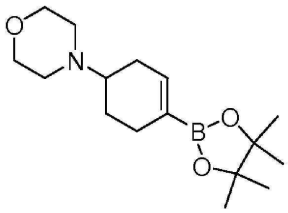
[2054] 

[2055] 단계 1: 트리플루오로메탄설폰산 4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐

[2056] 

[2057] -78℃에서 질소 대기하에 유지시킨, 무수 테트라하이드로푸란(20 ㎖) 중 4-(모폴린-4-일)사이클로헥산-1-온(920 mg, 5.02 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란 중 LiHMDS(6 ㎖)의 1M 용액을 적가하였다. 이 용액을 -78℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 여기에 테트라하이드로푸란(6 ㎖) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄)-설포닐메탄-설폰아미드(1.97 g, 5.51 mmol, 1.10 당량) 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 실온으로 승온시킨 다음, 12 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 진공하에 농축하고 나서, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 50에서 100%) 상에서 정제한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 4-모폴리노사이클로헥스-1-에틸 420mg(27%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 5.80-5.70 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 2.75-2.00 (m, 10H), 1.70-1.50 (m, 1H) ppm.

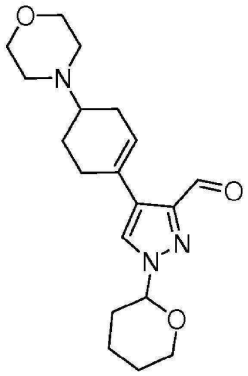
[2058] 단계 2: 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-에닐)모폴린



[2059]

[2060] 1,4-디옥산(100 ㎖) 중 트리플루오로메탄설폰산 4-모폴리노사이클로헥스-1-에틸(4 g, 12.69 mmol, 1.00 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(3.87 g, 15.24 mmol, 1.20 당량), 아세트산칼륨(3.73 g, 38.01 mmol, 3.00 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(930mg, 1.27 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 질소 대기하에 12 시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 나서, 여과한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 50에서 100%) 상에서 정제한 결과, 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-에닐)모폴린 3.2 g(86%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 6.60-6.55 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 4H), 2.70-2.25 (m, 8H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.25 (s, 12H) ppm.

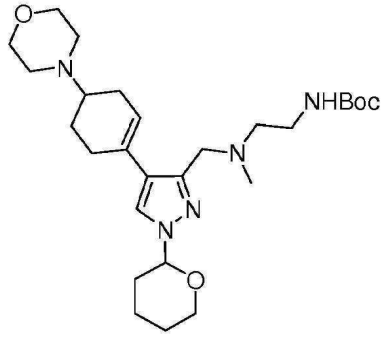
[2061] 단계 3: (R/S) 4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드



[2062]

[2063] 질소 대기하에 85℃에서, 에틸렌글리콜디메틸에테르(5 ㎖) 중 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-에틸)모폴린(293mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), (R/S) 4-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드(306mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), K_3PO_4(640mg, 3.02 mmol, 3.02 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(65.1mg, 0.10 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 50에서 100%) 상에서 정제한 결과, (R/S) 4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드 280mg(81%)이 갈색의 오일로서 제조되었다. LCMS (방법 C, ESI): RT = 0.70 min, m/z = 346.2 $[M+H]^+$.

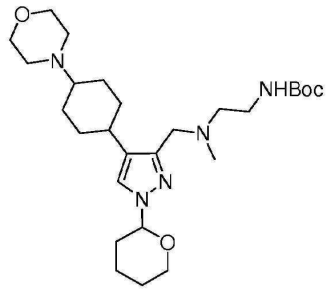
[2064] 단계 4: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸)



[2065]

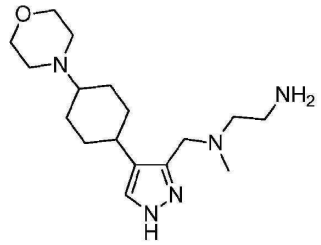
[2066] 1,2-디클로로에탄(20 ㎖) 중 (R/S) 4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드(500mg, 1.45 mmol, 1.00 당량) 및 카르밤산 tert-부틸 N-[2-(메틸아미노)에틸](378mg, 2.17 mmol, 1.50 당량)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(612mg, 2.89 mmol, 1.99 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 나서, 포화 $NaHCO_3$ 용액(10 ㎖)으로 급랭하였다. 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(용리액; 석유 에테르 중 아세트산에틸 20에서 100%) 상에서 정제한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸) 300mg(41%)이 갈색 오일로서 제조되었다. LCMS (방법 A, ESI): RT = 0.66 min, m/z = 504.4 $[M+H]^+$.

[2067] **단계 5: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸)**

[2068] 

[2069] 수소 대기 20atm 하 및 25℃에, 30 ㎖들이 압력 반응기 내에서 아세트산(10 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥스-1-에닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸) 및 10% 탄소상 팔라듐 촉매(25mg)의 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거한 다음, 여과물을 농축한 결과, 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸 250mg(99%)이 황색 오일로서 제조되었다. LCMS (방법 C, ESI): RT = 0.66 min, m/z = 506.4 $[M+H]^+$.

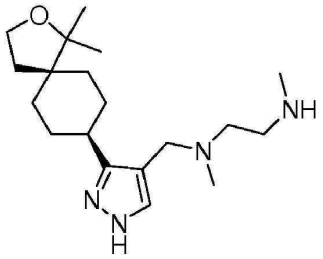
[2070] **단계 6: N^1-메틸-N^1-((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)메틸)에탄-1,2-디아민(화합물 44)**

[2071] 

[2072] 1,4-디옥산(20 ㎖) 중 염화수소 포화 용액 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 2-(메틸((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸)(253mg, 0.50 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 25℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하고, 미정제 생성물(150mg)을 다음과 같은 조건(Pre-HPLC-005)에 따라서 예비-HPLC로 정제한 결과, N^1-메틸-N^1-((4-(4-모폴리노사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)메틸)에탄-1,2-디아민 30mg(19%)이 무색 오일로서 제조되었다: 컬럼, X브릿지 Prep C18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 ㎜; 이동상, 10 mmol NH_4HCO_3 및 MeCN 포함 물(MeCN 4%(유지)(5 분 이내)에서 5%(10 분 이내)); 검출기, UV 254/220nm. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.40 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.69-2.27 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 4H) ppm. LCMS (방법 W): m/z = 322.2 $[M+H]^+$.

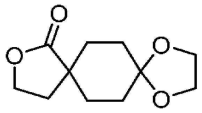
[2073] <u>화합물 106</u>

[2074] 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5R,8R)-1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민



[2075]

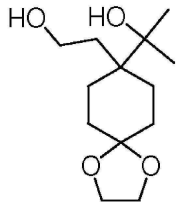
[2076] 단계 1: 1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸-9-온



[2077]

[2078] 500 ㎖들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 THF(150 ㎖)를 넣고, n-BuLi(헥산 중 2.5M) 36 ㎖로부터 제조된 LDA(1.3 당량)를 넣은 다음, 이것들을 디이소프로필아민 13.8 ㎖와 -50℃에서 30 분 동안 반응시켰다. 그 다음, 여기에 8-카르복실산 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(15 g, 70.01 mmol, 1.0 당량)을 첨가한 다음, -70℃에서 30 분 동안 교반한 후, 다시 -78℃에서 옥시란(THF중 0.22 g/ ㎖, 28 ㎖)을 첨가하여 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 -70℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 100 ㎖를 첨가하여 반응물을 급랭한 다음, 이를 EtOAc 100 ㎖로 처리하였다. 유기상이 분리되었는데, 이 유기상을 염수 150 ㎖로 세정하였다. 유기상을 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유에테르(1:2) 사용)로 정제한 결과, 1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸-9-온 4.5 g(30%)이 황색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.10-3.85 (m, 4H), 2.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 4H).

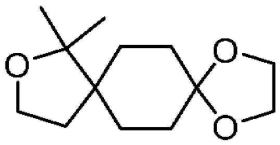
[2079] 단계 2: 2-[8-(2-하이드록시에틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]프로판-2-올



[2080]

[2081] 0℃에서 THF(100 ㎖) 중 1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸-9-온(3.18 g, 14.98 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 MeMgBr 용액(에테르 중 1M, 75 ㎖, 5.0 당량)을 적가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온으로 승온한 다음, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 40 ㎖를 첨가하여 반응물을 급랭한 다음, EtOAc 300 ㎖로 처리하였다. 유기상이 분리되었는데, 이 유기상을 염수 100 ㎖로 세정하고 나서, 무수 Na_2SO_4로 건조하였다. 감압하에서 농축한 결과, 2-[8-(2-하이드록시에틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]프로판-2-올 4.9 g(미정제)이 황색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.00-3.90 (m, 4H), 3.80-3.40 (m, 4H), 1.95-1.50 (m, 10H), 1.40-1.10 (m, 6H).

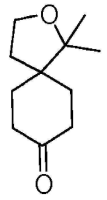
[2082] 단계 3: 9,9-디메틸-1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸



[2083]

[2084] 250 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 2-[8-(2-하이드록시에틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]프로판-2-올(4.91 g, 20.10 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(60 ㎖), 4-디메틸아미노피리딘(300mg, 2.46 mmol, 0.12 당량) 및 트리에틸아민(20 ㎖)을 넣었다. 여기에 염화토실(5.34 g, 28.01 mmol, 1.39 당량)을 첨가한 다음, 이로부터 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 나서, 감압하에 농축 건조하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:2) 사용)에 의해 정제한 결과, 9,9-디메틸-1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸 3.5 g(77%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.84 (s, 4H), 3.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.25 (m, 8H), 0.99 (s, 6H).

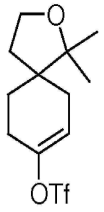
[2085] 단계 4: 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데탄-8-온



[2086]

[2087] 질소 대기로 퍼징되어 유지되고 있는 100 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 9,9-디메틸-1,4,10-트리옥사디스피로[4.2.4^{8}.2^{5}]테트라데칸(1.765 g, 7.80 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란(16 ㎖) 및 염화수소산(12N, 16 ㎖)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 아세트산에틸로 추출하였다(3×50 ㎖). 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축한 결과, 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-온 1.259 g(89%)이 밝은 황색 고체로서 제조되었다.

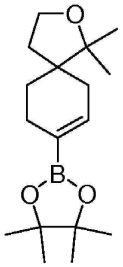
[2088] 단계 5: 트리플루오로메탄설폰산 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일



[2089]

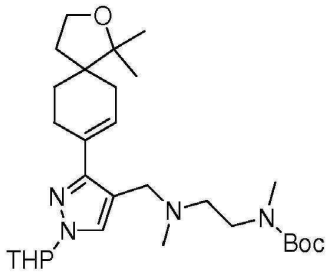
[2090] 무수 질소 대기하에 -70℃에서 THF(50 ㎖) 중 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-온(1.695 g, 9.30 mmol, 1.00 당량)의 용액에 LiHMDS 용액(THF 중 1M, 14 ㎖)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄)설포닐메탄설폰아미드(3.490 g, 9.77 mmol, 1.05 당량)로 처리한 후, -70℃에서 0.5 시간 더 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온으로 승온한 다음, 12 시간 더 교반하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(2:1) 사용)로 정제한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일 2.458 g(84%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.80-5.70 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 5H).

[2091] **단계 6: 2-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란**

[2092] 

[2093] 질소 비활성 대기로 퍼징되어 유지되고 있는 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 트리플루오로메탄설폰산 1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일(1.472 g, 4.68 mmol, 1.00 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.786 g), 1,4-디옥산(20 ㎖), 아세트산칼륨(1.378 g, 14.04 mmol, 3.00 당량) 및 $PdCl_2$(dppf)(343mg)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, 여기에 물/얼음 10 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸 200 ㎖로 추출한 다음, 합하여진 유기층들을 염수 50 ㎖로 세정하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유에테르(2:1) 사용)에 의해 정제한 결과, 2-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 715mg(52%)이 백색의 고체로서 제조되었다.

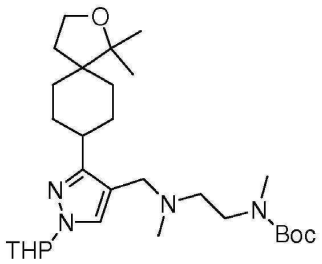
[2094] **단계 7: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**

[2095] 

[2096] 질소 비활성 대기로 퍼징되어 유지되고 있는 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 2-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.164 g, 3.98 mmol, 1.00 당량), N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-([[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](2.096 g, 4.38 mmol, 1.10 당량), 탄산칼륨(1.650 g, 11.94 mmol, 3.00 당량), 1,4-디옥산(20 ㎖), 물(2 ㎖) 및 $PdCl_2$(dppf)(292 mg)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃에서 16 시간 동안 교반한 다음, 여기에 물/얼음 10 ㎖를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸 100 ㎖로 추출하였더니, 유기층이 분리되었는데, 이 유기층을 염수 50 ㎖로 세정하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:1))에 의해 정제한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 1.081 g(53%)이 황색 오일로서 제조되었다.

[2097] **단계 8: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**

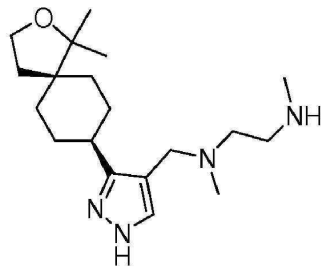
[2098]



[2099] 질소 비활성 대기로 퍼징되어 유지되고 있는 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노](메틸)에틸)(1.081 g, 2.09 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란(25 mℓ) 및 10% $Pd(OH)_2/C$(400mg, 2.85 mmol, 1.36 당량)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 수소 대기 3기압 하에 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 여과하고 나서, 여과물을 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 860mg(79 %)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

[2100] **단계 9: 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5R,8S)-1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 (화합물 106)**

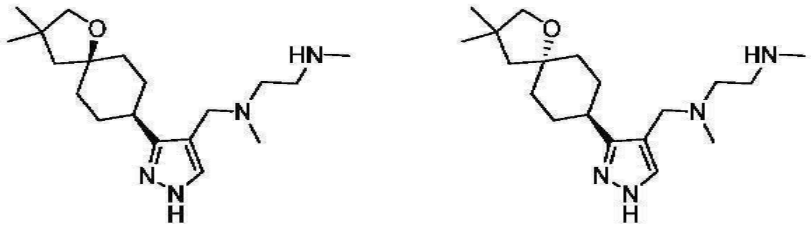
[2101]



[2102] 메탄올(6 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(400mg, 1.20 mmol, 1.00 당량) 용액을 염화수소산(12N, 2 mℓ)로 처리한 다음, 이를 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 50℃에서 2 시간 더 교반하였다. 여기에 중탄산나트륨(sat.aq.) 20 mℓ를 첨가하여 반응물을 급랭하고 나서, 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축함으로써 메탄올 대부분을 제거하였다. 이로부터 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하고(2×30 mℓ), 유기층들을 합한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물(200mg)을 키랄(Chiral) 예비-HPLC로 정제하였다: 컬럼: IC 4.6×100nm, 크기: 0.46×10cm, 5 ㎛; 이동상: Hex(0.2% IPA): IPA=85:15; 유속: 1.0 mℓ/분; 검출기: UV-220nm; 기기: LC-05; 온도: 25℃. 이로부터 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5R,8R)-1,1-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 32.6mg이 무색의 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ7.50 (s, 1H), 3.76 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.80-2.45 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.80-1.25 (m, 8H), 1.05 (s, 6H) ppm. LCMS (방법 A11, ESI): RT = 1.44 min, m/z = 335.0 $[M+H]^+$.

[2103] <u>화합물 133 및 134</u>

[2104] **메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5s,8s)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 및 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5r,8r)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민**



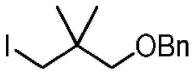
[2105]

[2106] 단계 1: 3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로판-1-올

[2107]

[2108] 250 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 2,2-디메틸프로판-1,3-디올(10.4 g, 99.86 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(100 mℓ)를 넣었다. 이후 여기에 60% 수소화나트륨(4 g, 100.00 mmol)을 일부씩 첨가하였다(0℃). 여기에 (브로모메틸)벤젠(13.68 g, 79.98 mmol)을 첨가하였다(0℃). 이로부터 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, NH_4Cl(sat.aq.) 200 mℓ로 희석하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(2×200 mℓ), 유기층들을 합한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유에테르(1:10)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로판-1-올 12 g(62%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.43-7.24 (m, 5H), 4.51-4.41 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 4H), 0.84 (s, 6H) ppm.

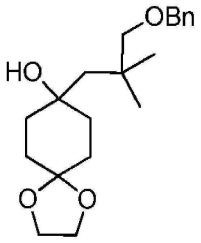
[2109] 단계 2: [(3-요오도-2,2-디메틸프로폭시)메틸]벤젠



[2110]

[2111] 250 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로판-1-올(4 g, 20.59 mmol), 이미다졸(2.80 g, 41.18 mmol), 트리페닐포스핀(8.1 g, 30.88 mmol) 및 테트라하이드로푸란(100 mℓ)을 넣었다. 그 다음, 여기에 요오드(7.85 g, 30.93 mmol)를 일부씩 첨가하였다(0℃). 이로부터 생성된 용액을 12 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 80℃에서 4 시간 더 교반한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, [(3-요오도-2,2-디메틸프로폭시)메틸]벤젠 6 g(96%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): d 7.42-7.20 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.00 (s, 6H) ppm.

[2112] 단계 3: 8-[3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로필]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올

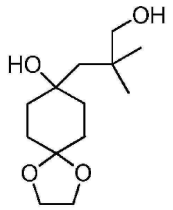


[2113]

[2114] 질소 대기가 유지되고 있는 250 mℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(30 mℓ)을 넣었다. 그 다음, 여기에 t-BuLi(펜탄중 1.3M, 40 mℓ)를 적가하면서 교반하였다(-78℃). 여기에 테트라하이드로푸란(30 mℓ) 중 [(3-요오도-2,2-디메틸프로폭시)메틸]벤젠(6.08 g, 20.00 mmol) 용액을 적가하면서 교반하였으며(-78℃), 이로부터 생성된 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란(30 mℓ) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(4.69 g, 30.00 mmol, 1.50 당량) 용액을 적가하면서 교반하였다(-78℃). 이로부터 생성된 용액을 -78℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 승온하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(sat.

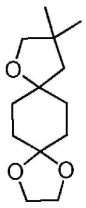
aq) 120 mℓ로 희석하였다. 유기층을 수집하고 나서, 수성층을 아세트산에틸로 추출하였으며(2×100 mℓ), 유기층들을 합한 후, 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 H_2O/CH_3CN(3:7)와 함께 C18 겔 컬럼상에 적용한 결과, 8-[3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로필]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 3.5 g(52%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.42-7.20 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.21 (s, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.5-1.35 (m, 4H), 1.00 (s, 6H) ppm.

[2115] **단계 4: 8-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올**

[2116] 

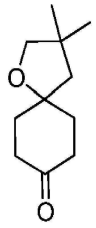
[2117] 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 8-[3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로필]-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(3.35 g, 10.02 mmol), 테트라하이드로푸란(40 mℓ) 및 10% 팔라듐/탄소(0.34 g)를 넣었다. 그 다음, 여기에 포름산(3.5 mℓ)을 적가하면서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수소(3atm)를 적용한 후, 이로부터 생성된 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 제거한 다음, 용액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:1)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 8-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 1.5 g(61%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): d 4.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.17(d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.83-1.58 (m, 4H), 1.58-1.35 (m, 6H), 0.90 (s, 6H) ppm.

[2118] **단계 5: 11,11-디메틸-1,4,9-트리옥사스피로[4.2.4$^{[8]}$.2$^{[5]}$]테트라데칸**

[2119] 

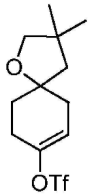
[2120] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 250 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 8-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(4 g, 16.37 mmol), 트리부틸포스판(6.62 g, 32.72 mmol) 및 테트라하이드로푸란(60 mℓ)을 넣었다. 여기에 테트라하이드로푸란(80 mℓ) 중 TMAD(5.64 g, 32.75 mmol) 용액을 적가하면서 교반하였다(-40℃). 이 반응 혼합물을 -40℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 12 시간 더 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:4)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 11,11-디메틸-1,4,9-트리옥사디스피로[4.2.4$^{[8]}$.2$^{[5]}$]테트라데칸 3.2 g(86%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d3.83(s, 4H), 3.38(s, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.03 (s, 6H) ppm.

[2121] **단계 6: 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-온**

[2122] 

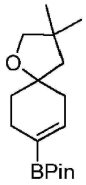
[2123] 100 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 11,11-디메틸-1,4,9-트리옥사디스피로[4.2.4[8].2[5]]테트라데칸(2.0 g, 8.84 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란(45 ㎖) 및 염화수소산 용액(테트라하이드로푸란 중 3M 용액, 15 ㎖)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×50 ㎖), 합하여진 유기층들을 Na_2CO_3(sat. aq.)로 세정한 다음(1×25 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축한 결과, 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-온 1.4 g(87%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d3.58(s, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.88 (s, 2H) 1.15 (s, 6H) ppm.

[2124] **단계 7: 트리플루오로메탄설폰산 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일**

[2125] 

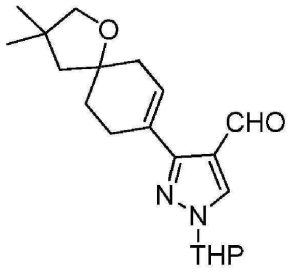
[2126] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 250 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 LiHMDS(테트라하이드로푸란 중 1M 용액 12 ㎖)를 넣었다. 여기에 테트라하이드로푸란(10 ㎖) 중 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데탄-8-온(1.46 g, 8.01 mmol) 용액을 첨가한 다음(-50℃), 반응 혼합물을 -50℃에서 15 분 동안 교반하였다. 여기에 테트라하이드로푸란(30 ㎖) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄)설포닐메탄설폰아미드(2.86 g, 8.01 mmol) 용액을 첨가하였다(-50℃). 이로부터 생성된 용액을 -50℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1 시간 더 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:9)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일 1.23 g(49%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d5.64(d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.50-2.22 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm.

[2127] **단계 8: 2-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란**

[2128] 

[2129] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 트리플루오로메탄설폰산 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일(1.26 g, 4.01 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.22 g, 4.80 mmol), 1,4-디옥산(15 ㎖), 아세트산칼륨(1.18 g, 12.02 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)CH_2Cl_2(327mg, 0.40 mmol)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃에서 15 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(10:1)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 2-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 0.97 g(83%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d6.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.26 (s, 12H), 1.11 (s, 6H) ppm.

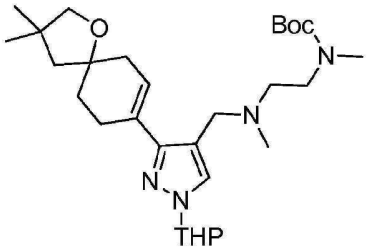
[2130] 단계 9: 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드



[2131]

[2132] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 20 mℓ들이 밀봉 튜브에 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(964mg, 3.15 mmol), 2-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(920mg, 3.15 mmol), Cs_2CO_3(3080mg, 9.45 mmol), 1,4-디옥산/H_2O(v/v = 10:1)(10 mℓ) 및 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(257mg, 0.31 mmol)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃에서 15 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 이로부터 생성된 잔류물을 H_2O 50 mℓ로 희석한 후, 이 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고(2×30 mℓ), 유기층들을 합하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:2)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드 630mg(58%)이 황색 오일로서 제조되었다. LCMS: m/z = 345.2[M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ9.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.86-2.30 (m, 4H), 2.20-1.86 (m, 4H), 1.86-1.60 (m, 6H), 1.13 (s, 6H) ppm.

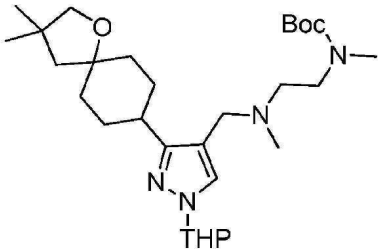
[2133] 단계 10: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)



[2134]

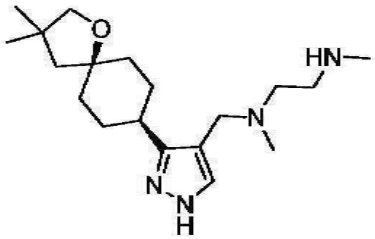
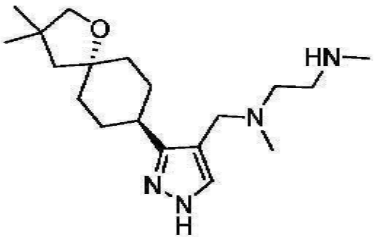
[2135] 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(630mg, 1.83 mmol), 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](516mg, 2.74 mmol), $ClCH_2CH_2Cl$(20 mℓ), 및 $NaBH(AcO)_3$(3.1 g, 14.62 mmol)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 0℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 여기에 Na_2CO_3(sat. aq.) 30 mℓ를 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×50 mℓ), 유기층들을 합한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(3:2)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 720mg(76%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. LCMS: m/z = 517.5 [M+1]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.46 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.64-2.28 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.90-1.52 (m, 7H), 1.32 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm.

[2136] 단계 11: N-메틸카르밤산 tert-부틸 *N*-(2-[[(3-[3,3-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]-에틸)

[2137] 

[2138] 30 ㎖들이 압력 텡크 반응기에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-2-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(720mg, 1.39 mmol), 아세트산(10 ㎖) 및 10% 팔라듐/탄소(100mg)를 넣었다. 그 다음, 이 반응 혼합물을 수소 기체(압력 10atm) 하에 두고, 50℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 여과로 고체를 제거한 다음, 용액을 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 *N*-(2-[[(3-[3,3-디메틸-2-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]-에틸) 1 g(97%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

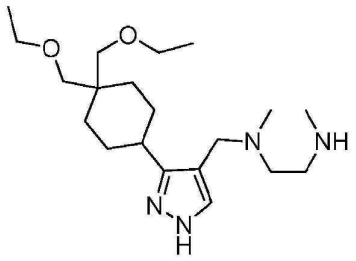
[2139] **단계 12: 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5s,8s)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 및 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5r,8r)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민(화합물 134 및 화합물 135)**

[2140]  

[2141] 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(1 g, 1.93 mmol), 염화수소/메탄올(포화, 10 ㎖)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 다음과 같은 조건하(Prep-HPLC-045)에 따라서 예비-HPLC로 정제하였다: 컬럼, 쥬피터(Jupiter) 4u 프로테오(Proteo) 90A, AXIA 팩킹, 21.2×250 ㎜ 4um 9nm; 이동상, 0.05% TFA 및 ACN 포함 물(ACN 5.0%에서 30.0%(8 분내), 30.0%로 유지(2 분내); 검출기, UV 220nm. 그 결과, 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5s,8s)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 트리플루오로아세트산염 480.8mg(44%)[백색 반고체; LCMS: m/z = 335.2 [M+1]; ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): d7.73 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 6H), 2.74-2.68 (m, 7H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 8H) 1.00 (s, 6H) ppm] 및 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([3-[(5r,8r)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아민 트리플루오로아세트산염 152.6mg(14%)[백색 반고체; LCMS: m/z = 335.2 [M+1]; ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O): d7.73 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.46-3.34 (m, 6H), 2.74-2.69 (m, 7H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 4H), 1.00 (s, 6H) ppm)]이 제조되었다.

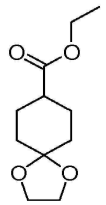
[2142] <u>화합물 158</u>

[2143] ([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)(메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 염화수소산염



[2144]

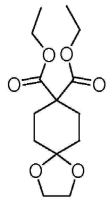
[2145] 단계 1: 8-카르복실산 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸



[2146]

[2147] 500 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 1-카르복실산 에틸 4-옥소사이클로헥산(150 g, 881.29 mmol, 1.00 당량), 사이클로헥산(300 mℓ), H_2NSO_3H(3 g) 및 에탄-1,2-디올(65.7 g, 1.06mol, 1.20 당량)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃에서 밤새도록 교반한 다음, 아세트산에틸 300 mℓ로 희석하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 염수로 세정하고(2×200 mℓ), 진공하에 농축하였다. 이로부터 8-카르복실산 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸 152 g(80%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.05 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.44-2.23 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.65-1.47(m, 2H), 1.25(t, J = 7.1Hz, 3H) ppm.

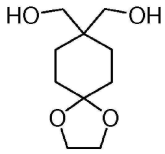
[2148] 단계 2: 8,8-디카르복실산 8,8-디에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸



[2149]

[2150] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 2ℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 (i-Pr)2NH(45.2 g) 및 테트라하이드로푸란(1500 mℓ)을 넣었다. 그 다음, 여기에 헥산중 n-BuLi(헥산중 2.5M, 179.8 mℓ)를 적가하였다(-50℃). 이로부터 생성된 혼합물을 -50℃에서 30 분 동안 반응시켰다. 이후, 상기 혼합물에 8-카르복실산 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(80 g, 373.38 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다(-78℃). 1 시간 경과후, 여기에 클로로(에톡시)메타논(60 g, 552.87 mmol, 1.48 당량)을 적가하였다(-78℃). 이로부터 생성된 용액을 -78℃에서 30 분 더 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 500 mℓ를 첨가하여 상기 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×800 mℓ), 유기층들을 합한 다음, 진공하에 농축하였다. 이로부터 8,8-디카르복실산 8,8-디에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸 82 g(77%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, CDC13): δ 4.18 (q, J = 7.1Hz, 4H), 3.94 (s, 4H), 2.18 (t, J = 6.2Hz, 4H), 1.69 (t, J = 6.2Hz, 4H), 1.25(t, J = 7.1Hz, 6H) ppm.

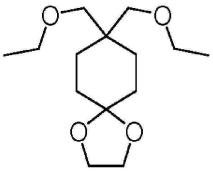
[2151] 단계 3: [8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]메탄올



[2152]

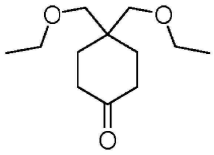
[2153] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 2500 mℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 $LiAlH_4$(47.9 g, 1.26 mmol, 4.02 당량) 및 테트라하이드로푸란(1ℓ)을 넣었다. 그 다음, 여기에 테트라하이드로푸란(200 mℓ) 중 8,8-디카르복실산 8,8-디에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(90 g, 314.33 mmol, 1.00 당량) 용액을 적가하면서 교반하였다(-20℃). 이로부터 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 여기에 $Na_2SO_4.10H_2O$ 500 g을 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 고체를 여과로 걸러냈다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축한 결과, [8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]메탄올 35 g(55%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ3.94 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.59-1.44(m, 4H) ppm.

[2154] **단계 4: 8,8-비스(에톡시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸**

[2155] 

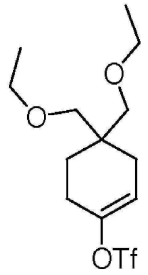
[2156] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 1000 mℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 [8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]메탄올(35 g, 173.06 mmol, 1.00 당량) 및 N,N-디메틸포름아미드(400 mℓ)를 넣었다. 그 다음, 여기에 수소화나트륨(21 g, 525.00 mmol, 3.03 당량, 60%)를 일부씩 첨가하였다(0℃). 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 여기에 요오도에탄(108 g, 692.46 mmol, 4.00 당량)을 적가하면서 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 300 mℓ를 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출한 다음(3×200 mℓ), 유기층들을 합하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 염수 300 mℓ로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:20)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제하였다. 이로부터 8,8-비스(에톡시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸 30 g(67%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.93 (s, 4H), 3.46(q, J = 7.0Hz, 4H), 3.29 (s, 4H), 1.65-1.50 (m, 8H), 1.16(t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

[2157] **단계 5: 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥산-1-온**

[2158] 

[2159] 1000 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 8,8-비스(에톡시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(30 g, 116.12 mmol, 1.00 당량), $FeCl_3$-$6H_2O$(62 g, 230.48 mmol, 1.98 당량) 및 디클로로메탄(300 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 물(3×150 mℓ) 및 Na_2CO_3(sat.aq.) 150 mℓ로 세정하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 염수 150 mℓ로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축한 결과, 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥산-1-온 22.8 g(92%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.46(q, J = 7.0Hz, 4H), 3.37 (s, 4H), 2.36 (t, J = 14.1Hz, 4H), 1.77 (t, J = 14.1Hz, 4H), 1.18 (t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

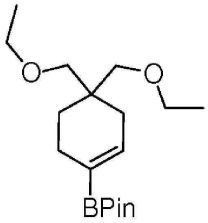
[2160] 단계 6: 트리플루오로메탄설폰산 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일



[2161]

[2162] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 1ℓ들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥산-1-온(22.8 g, 106.39 mmol, 1.00 당량) 및 THF(400 mℓ)를 넣었다. 그 다음, 여기에 LiHMDS(THF 중 1M, 117.2 mℓ)를 적가하면서 교반하였다(-50℃). 이로부터 생성된 용액을 -30℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 테트라하이드로푸란(40 mℓ) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄)설포닐메탄설폰아미드(41.8 g, 117.00 mmol, 1.10 당량) 용액을 적가하면서 교반하였다(-30℃). 이로부터 생성된 용액을 교반하면서 4 시간 더 반응시켰다(실온). 그 다음, 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 100 mℓ를 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(2×100 mℓ), 유기층들을 합하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르(100%)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일 29 g(79%)이 갈색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.78-5.61(m, 1H), 3.44(q, J = 7.0Hz, 4H), 3.27(q, J = 7.0Hz, 4H), 2.49-2.21(m, 2H), 2.20-2.00(m, 2H), 1.74(t, J = 6.5Hz, 2H), 1.18(t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

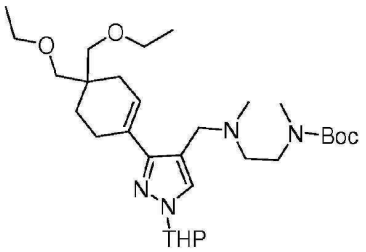
[2163] 단계 7: 2-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[2164]

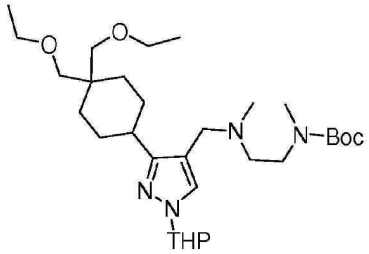
[2165] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 트리플루오로메탄설폰산 4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일(29 g, 83.8 mmol, 1.00 당량), KOAc(32.4 g, 331 mmol, 3.95 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(6.13 g, 8.38 mmol, 0.10 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(25.5 g, 100.6 mmol, 1.19 당량) 및 1,4-디옥산(300 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 오일조 내 100℃에서 밤새도록 교반하였다. 그 다음, 여기에 물 200 mℓ를 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출하고(3×100 mℓ), 유기층들을 합한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 고체를 여과로 걸러낸 다음, 용액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(1:20)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제하였다. 이로부터 2-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 22 g(81%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.67-6.35(m, 1H), 3.44(q, J = 7.0Hz, 4H), 3.24(q, J = 7.0Hz, 4H), 2.18-2.05(m, 2H), 2.03-1.84(m, 2H), 1.50(t, J = 6.3Hz, 2H), 1.15(t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

[2166] 단계 8: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-[([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸]

[2167] 

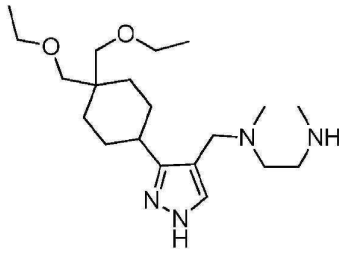
[2168] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 1ℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 2-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(22 g, 67.85 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl_2(3.38 g, 4.62 mmol, 0.07 당량), 탄산칼륨(19.2 g, 138.92 mmol, 2.05 당량), 물(50 mℓ), N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-([3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸(메틸)아미노)에틸](18 g, 37.63 mmol, 0.55 당량) 및 1,4-디옥산(500 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 100℃ 오일조 내에서 밤새도록 교반하였다. 고체를 여과로 걸러냈다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(50%)와 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제하였다. 이로부터 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-[([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸] 18 g(48%)이 갈색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46(s, 1H), 6.08(s, 1H), 5.40-5.22(m, 1H), 4.12-4.00(m, 1H), 3.76-3.60(m, 1H), 3.58-3.20(m, 8H), 2.83(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.45(s, 2H), 2.15-1.95(m, 4H), 1.82-1.52(m, 6H), 1.44(s, 6H), 1.35(s, 9H), 1.15(t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

[2169] **단계 9: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸]**

[2170] 

[2171] 1ℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-[([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸](18.0 g, 32.85 mmol, 1.00 당량), 10% $Pd(OH)_2$/C(20 g) 및 테트라하이드로푸란(400 mℓ)을 넣었다. 그 다음, 상기 반응 혼합물에 수소(3atm)를 적용하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 걸러내고, 용액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(3.5%)과 함께 실리카 겔 컬럼에 적용하여 정제하였다. 이로부터 N-카르밤산 tert-부틸 N-[2-([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸] 8.8 g(49%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36(s, 1H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.00-3.85(m, 1H), 3.68-3.50(m, 2H), 3.56-3.46(m, 6H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.14(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.69-2.37(m, 3H), 1.94(s, 3H), 1.80-1.46(m, 9H), 1.37(s, 9H), 1.30-1.15(m, 4H), 1.10(t, J = 7.0Hz, 6H) ppm.

[2172] **단계 10: ([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 염화수소산 염(화합물 158)**

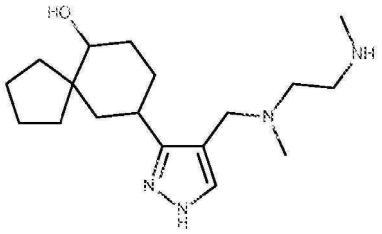


[2173]

[2174] 500 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-[([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)아미노]에틸](8.8 g, 15.98 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(300 mℓ)를 넣었다. 이 반응 혼합물에 염화수소 기체를 발포하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 이로부터 생성된 잔류물을 헥산 1ℓ로 세정하였다. 고체를 여과로 수집하였다. 이로부터 ([3-[4,4-비스(에톡시메틸)사이클로헥실]-1H-피라졸-4-일]메틸)(메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 염화수소산 염 5.90 g(84%)이 회백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ: 7.75(s, 1H), 4.30(s, 2H), 3.57-3.43(m, 10H), 3.23(s, 2H), 2.80-2.67(m, 7H), 1.64-1.54(m, 6H), 1.35-1.20(m, 2H), 1.15-1.05(m, 6H) ppm. LCMS (방법 M, ESI), RT=1.25min, *m/z* =367.3 $[M-2HCl+H]^+$.

[2175] <u>화합물 182</u>

[2176] 9-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]스피로[4.5]데칸-6-올

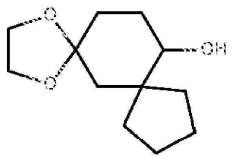


[2177]

[2178] 단계 1: 1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-온

[2179] 톨루엔(90 mℓ) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(5 g, 32.01 mmol) 용액에 ^{t}BuOK(632.26mg, 5.63 mmol)를 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 여기에 1,4-디브로모부탄(4 mℓ, 33.62 mmol)을 첨가한 다음, 이 반응물을 20 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응을 TLC(헵탄:EtOAc 80/20, PMA)로 모니터하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 다음, 여기에 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하여 급랭하고 나서, EtOAc로 희석하였다. 2 개의 층들이 분리되었는데, 이 층들 중 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(1회). 합하여진 유기층들을 물(1회) 및 염수(1회)로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$) 및 농축한 결과, 미정제 오일이 제조되었다. 이 생성물을 최소량의 DCM 중에 용해한 다음, 이를 340 g SNAP KP 컬럼상에 로딩하고 나서, 이 컬럼에 헵탄:EtOAc 6 에서 40%을 용리한 결과(바이오티지(Biotage)상), 1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-온 3.9 g(58%)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.02-3.88 (m, 4H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.05 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.60-1.46 (m, 6H).

[2180] 단계 2: 1,4-디옥사스피로[4.1.4?.3?]테트라데칸-12-올



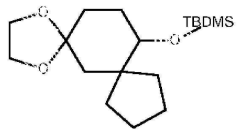
[2181]

[2182] MeOH(100 mℓ) 중 1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-온(3.9 g, 18.55 mmol) 용액을 0℃로

냉각하였다. 여기에 $NaBH_4$(1.75 g, 46.37 mmol)를 소량 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1 시간 동안 계속 교반한 다음, 여기에 물을 첨가하여 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 물과 EtOAc로 희석하였다. 수성층을 다시 EtOAc로 추출하고 나서, 합하여진 유기층들을 물(1회)과 염수(2회)로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$) 및 여과하였으며, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-올 2.96 g(75%)이 오일로서 제조되었다. 이 물질을 추가의 정제를 거치지 않고 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.93 (s, 4H), 3.52 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.77-1.42 (m, 12H).

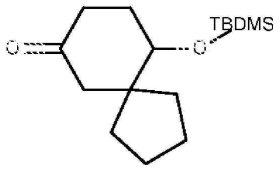
[2183] **단계 3:**

[2184] **tert-부틸({1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-일록시})디메틸실란**

[2185] 

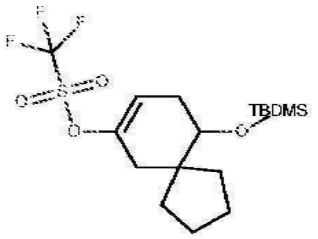
[2186] DMF(40 mℓ) 중 1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-올(2.96 g, 13.94 mmol) 용액에 tert-부틸(클로로)디메틸실란(2.31 g, 15.34 mmol) 및 1H-이미다졸(1.9 g, 27.89 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 나서, 에테르로 추출하였다(3회). 합하여진 유기층들을 물(2회) 및 염수(2회)로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$), 여과 및 농축한 결과, 오일이 제조되었다. 이를 최소량의 DCM중에 용해하고 나서, 이를 25 g KP SNAP 컬럼(용리액 헵탄 중 EtOAc 5에서 35%)상에 로딩하여 정제한 결과, tert-부틸({1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-일옥시})디메틸실란 3.73 g(82%)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.97-3.83 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.79-1.46 (m, 9H), 1.43-1.30 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

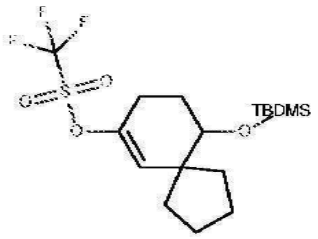
[2187] **단계 4: 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-온**

[2188] 

[2189] DCM(120 mℓ) 중 tert-부틸({1,4-디옥사디스피로[4.1.4^7.3^5]테트라데칸-12-일옥시})디메틸실란(3.7 g, 11.33 mmol) 용액에 삼염화철 6수화물(15.31 g, 56.65 mmol)을 첨가한 다음, 이로부터 생성된 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC(헵탄/EtOAc 9:1, DNP 염색)로 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 따라내어, 고체 무기물들을 대부분 제거한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$(1회), 물(1회) 및 염수(1회)로 세정한 후, $MgSO_4$상에서 건조하고 나서, 여과하였으며, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-온 3.22 g(99%)이 투명한 오일로서 제조되었다. 이 물질을 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.62 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.16 (dtd, J = 14.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 1.76-1.48 (m, 5H), 1.38 (ddd, J = 12.1, 6.7, 5.2 Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 19.8, 7.7, 4.8 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (d, J = 2.9 Hz, 6H).

[2190] **단계 5: 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-6-엔-7-일 및 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일**

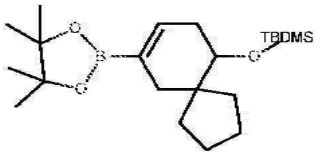


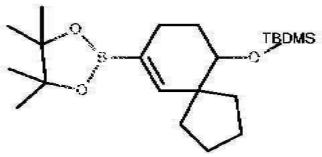


[2191]

[2192] THF(45 ㎖) 중 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-온(3.2 g, 11.33 mmol) 용액을 질소 대기하에 -78℃로 냉각하였다. 여기에 헵탄-THF(7.9 ㎖) 중 LDA 2M 용액을 첨가하고, 이로부터 생성된 용액을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. -78℃에서 상기 반응물에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-[(트리플루오로메틸)설포닐]메탄설폰아미드(4.45 g, 12.46 mmol)를 THF(15 ㎖) 중 용액으로서 첨가한 다음, 반응물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하고 나서, 실온으로 승온된 상태를 유지하면서 밤새도록 교반하였다. 여기에 물을 첨가하여 반응물을 급랭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 합하여진 유기층들을 물(1회) 및 염수(2회)로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$) 및 여과하였으며, 여과물을 진공하에 농축한 결과, 오일이 제조되었다. 이 물질을 최소량의 DCM 중에 용해한 후, 이를 100 g KP SNAP 컬럼(용리액; 헵탄-EtOAc 0에서 25%) 상에 로딩한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-6-엔-7-일 및 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일의 혼합물 2.81 g(60%)이 투명한 오일로서 제조되었다. NMR은, 상기 이성체 2 개의 비가 9:1임을 보여주었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 5.59 (t, J = 3.8 Hz, 0.9H), 5.53 (s, 0.1H), 3.60 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 0.1H), 3.56 (t, J = 4.2 Hz, 0.9H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.13 (ddq, J = 17.9, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.70-1.57 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, J = 4.3 Hz, 6H).

[2193] **단계 6: tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-8-엔-6-일]옥시}실란 및 tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-9-엔-6-일]옥시}실란**

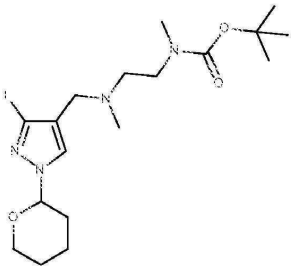




[2194]

[2195] 1,4-디옥산(10 ㎖) 중 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-6-엔-7-일 및 트리플루오로메탄설폰산 10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일(0.74 g, 2.89 mmol), 아세트산칼륨(1.78 g, 18.09 mmol), 비스[3-(디페닐포스파닐)사이클로펜타-2,4-디엔-1-일]철; 디클로로메탄, 디클로로팔라듐(99mg, 0.12 mmol)의 현탁액을 질소로 5 분 동안 퍼징한 다음, 80℃ 압력 튜브 내에서 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, EtOAc로 희석하고 나서, 셀라이트ⓡ통과시켜 여과하였다. 여과물을 물(1회) 및 염수(1회)로 세정한 다음, $MgSO_4$상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고 나서, 잔류물을 바이오티지상 50 g KP SNAP 컬럼(용리액; 헵탄:EtOAc 0에서 20% 구배)상에서 정제한 결과, tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-8-엔-6-일]옥시}실란(0.41 g(43%)) 및 tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-9-엔-6-일]옥시}실란(409mg(43%))의 혼합물(NMR에 의해 확인된 혼합비 9:1)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.45-6.38 (m, 0.9H), 6.28 (t, J = 1.8 Hz, 0.1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.29 (dtt, J = 18.7, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 17.5, 2.5 Hz, 1H), 1.71-1.45 (m, 8H), 1.26 (s, 12H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (d, J = 3.7 Hz, 6H).

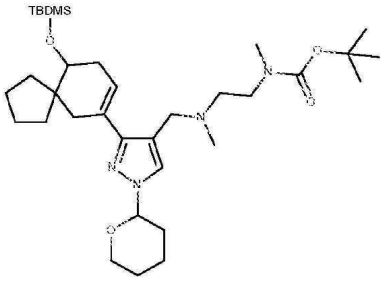
[2196] **단계 7A: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸]**



[2197]

[2198] 1,2-디클로로에탄(160 ㎖) 중 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(7.42 g, 24.25 mmol) 용액에 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](90%, 6.14 g, 29.34 mmol)을 첨가한 후, 다시 $NaBH(OAc)_3$(10.28 g, 48.49 mmol)를 첨가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 나서, 염수로 세정한 다음(2회), $MgSO_4$상에서 건조한 후, 진공하에 건조하였다. 100 g KP SNAP 카트리지가 장착된 바이오티지 이솔레라 시스템(Biotage Isolera system)이 사용되는 플래시 크로마토그래피(용리액; DCM 중 MeOH 0에서 10% 구배)로 정제한 다음, 헵탄-에테르로부터 결정화한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸] 8.4 g(72%)이 제조되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.88-7.35 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.55-3.23 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.69-2.43 (m, 2H), 2.39-2.16 (m, 3H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.73-1.49 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

[2199] **단계 7B: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일}-1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)**

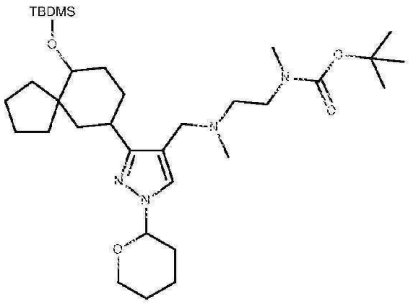


[2200]

[2201] 1,4-디옥산(2 ㎖) 및 2M 수성 탄산나트륨(1.53 ㎖) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸]-(488mg, 1.02 mmol), tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-8-엔-6-일]옥시}실란 및 tert-부틸디메틸{[9-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[4.5]덱-9-엔-6-일]옥시}실란(400mg, 1.02 mmol)의 현탁액에 5 분 동안 질소를 발포하여 탈기를 실시하였다. 여기에 비스[3-(디페닐포스파닐)사이클로펜타-2,4-디엔-1-일]철, 디클로로메탄 및 디클로로팔라듐(42 mg, 0.05 mmol)을 첨가한 다음, 이 반응물을 80℃에서 밤새도록 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 이 상태로 유지하였다가, EtOAc 로 희석하고 나서, 셀라이트ⓡ를 통과시켜 여과하고, 고체를 EtOAc로 세정하였다. 합하여진 여과물을 물(1회) 및 염수(2회)로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$)하고, 여과한 후, 농축한 결과, 오렌지색 오일이 제조되었다. 이 물질을 DCM 중의 용액으로서 바이오티지상 25 g SNAP 컬럼상에 로딩한 다음, 헵탄-EtOAc를 35에서 100% 구배로 용리하여 정제한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일}-1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸) 0.45 g(72%)이 제조되었다. LC-MS: 2.42 min(3 분 방법), m/z = 617.35 ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.27 (d, J = 49.4 Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.53-2.37 (m, 3H), 2.33 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 3H), 1.67-1.46 (m, 11H), 1.38 (s, 9H), 0.84-0.80 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2202] **단계 8: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-일}-1-(옥산**

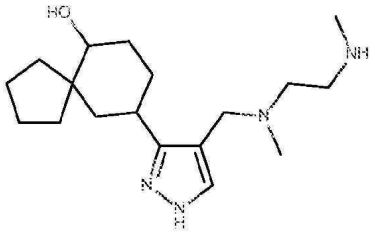
-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)



[2203]

[2204] EtOH(10 mℓ) 중 N-메틸카르밤산tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]덱-7-엔-7-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(453mg, 0.73 mmol) 및 Pd/C(10%, 156mg, 0.147 mmol)의 현탁액을 수소 대기하에 2일 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트ⓡ를 통과시켜 여과하고, 여과물을 농축한 결과, 오일이 제조되었는데, 이 오일을, SNAP KP 25 g 컬럼이 사용되고, 헵탄-EtOAc가 25에서 100% 구배로 용리되는 바이오티지상에서 정제한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸) 120mg(26%)이 제조되었다. LC-MS: 2.16 min (3 분 방법), m/z=619.35. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 3.48-3.21 (m, 5H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.70-1.48 (m, 12H), 1.43 (d, J = 10.5 Hz, 11H), 0.92 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[2205] **단계 9: 9-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]스피로[4.5]데칸-6-올(화합물 182)**

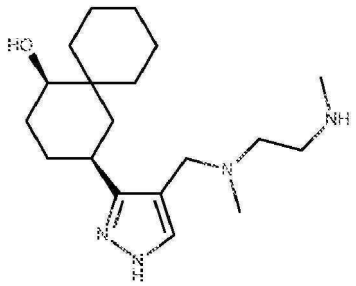


[2206]

[2207] 수성 6M HCl(0.56 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{10-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[4.5]데칸-7-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(77mg, 0.12 mmol) 현탁액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이를 물로 희석하고 나서, DCM으로 추출하였다(2회). 합하여진 유기층들을 농축한 결과, 유질의 잔류물이 제조되었는데, 이를 DMSO-CH_3CN(1:1) 1 mℓ 중에 용해한 다음, 고 pH 예비-HPLC 방법을 사용하는 길슨 3(Gilson 3) 상에서 정제한 결과, 9-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]스피로[4.5]데칸-6-올 13mg(33%)이 백색의 고체로서 제조되었다. LC-MS: 4.3 min (7 분, 고 pH), m/z=321.3. ^{1}H-NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ 7.47 (s, 0.1H), 7.42 (s, 0.9H), 3.49 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.93 (tt, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.72-1.50 (m, 6H), 1.47-1.30 (m, 3H)

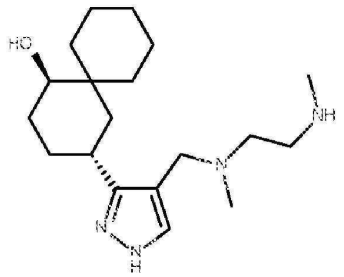
[2208] <u>화합물 183 및 184</u>

[2209] **(1R,4S)-4-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일] 스피로[5.5]운데칸-1-올(화합물 183)의 라세미 혼합물:**



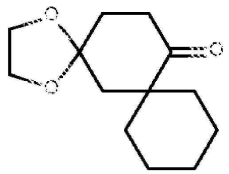
[2210]

[2211] (1S,4S)-4-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일] 스피로[5.5]운데칸-1-올(화합물 184)의 라세미 혼합물:



[2212]

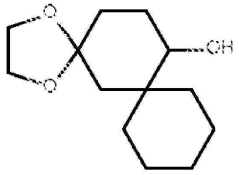
[2213] 단계 1: 1,4-디옥사디스피로[4.1.5^{7}.3^{5}]펜타데칸-13-온



[2214]

[2215] RT에서 톨루엔(120 mℓ) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(5 g, 32.01 mmol) 및 1,5-디브로모펜탄(7.36 g, 32 mmol)의 용액에 tBuOK(3.59 g, 32 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 밤새도록 환류시켰다. 반응물을 RT로 냉각하고 나서, HCl(0.5N, 10 mℓ)로 급랭하였다. 상들이 분리되었는데, 이 상들 중 수성상을 DCM으로 추출하였다(3×30 mℓ). 유기 추출물들을 합하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 증발 건조하였다. 잔류물을 바이오티지(SNAP 340 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 95/5에서 60/40)로 정제한 결과, 표제 화합물 2.35 g(33%)이 맑은 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ4.08-3.91 (m, 4H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 7H), 1.38-1.28 (m, 1H). Rf = 0.47 (헵탄/EtOAc 7/3).

[2216] 단계 2: 1,4-디옥사디스피로[4.1.5^{7}.3^{5}]펜타데칸-13-올

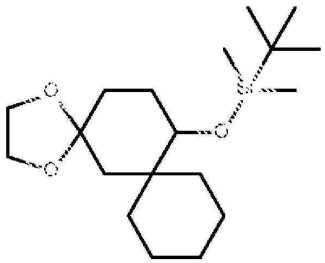


[2217]

[2218] 0℃ 및 질소 대기하에 수소화붕소나트륨(0.99 g, 26.19 mmol)을 MeOH(120 mℓ) 중 1,4-디옥사디스피로[4.1.5^{7}.3^{5}]펜타데칸-13-온 (2.35 g, 10.48 mmol)에 첨가하였다. 반응이 종결될 때까지(6 시간 동안) 반응물을 0℃에서 교반하였다. 물(100 mℓ)로 반응물을 천천히 급랭하였다. 여기에 DCM(50 mℓ)을 첨가하였더니, 층들이 분리되었다. 수성층을 DCM으로 추출하였다(2×50 mℓ). 유기층들을 합하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 여과하고, 진공하에 농축한 결과, 원하던 1,4-디옥사디스피로[4.1.5^{7}.3^{5}]펜타데칸-13-올 2.18 g(92%)이 제조되었다.

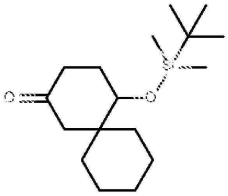
^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.97-3.86 (m, 4H), 3.52-3.44 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.61-1.34 (m, 10H), 1.35-1.18 (m, 2H). Rf = 0.35 (헵탄/EtOAc 7/3).

[2219] **단계 3: tert-부틸({1,4-디옥사디스피로[4.1.5^7.3^5]펜타데칸-13-일옥시})디메틸실란**

[2220] 

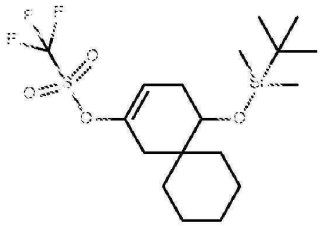
[2221] DMF(20 mℓ) 중 1,4-디옥사디스피로[4.1.5^7.3^5]펜타데칸-13-올(2.18 g, 9.63 mmol) 용액에 tert-부틸(클로로)디메틸실란(2.18 g, 14.45 mmol) 및 1H-이미다졸(1.32 g, 19.27 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×50 mℓ). 합하여진 유기층들을 건조(Na_2SO_4) 및 농축하였다. 잔류물을 바이오티지(SNAP 100 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 95/5에서 80/20)로 정제한 결과, 원하던 물질 2.45 g(75%)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ4.02-3.80 (m, 4H), 3.49-3.38 (m, 1H), 1.89 (td, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.64-1.15 (m, 13H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (d, J = 2.2 Hz, 6H). Rf = 0.60 (EtOAc/헵탄 10/90).

[2222] **단계 4: 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운데칸-2-온**

[2223] 

[2224] DCM(100 mℓ) 중 tert-부틸({1,4-디옥사디스피로[4.1.5^7.3^5]펜타데칸-13-일옥시})디메틸실란(2.45 g, 7.19 mmol) 용액에 삼염화철 6수화물(1.94 g, 7.19 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 경과후에는 TLC에 의해 더 이상 출발 물질이 확인되지 않았다. 반응 혼합물을 물(50 mℓ), 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mℓ) 및 염수(50 mℓ)로 세정하고 나서, 유기층을 Na_2SO_4상에서 건조한 후, 증발 건조한 결과, 케톤 2.08 g(97%)이 투명한 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.67 (s, 1H), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.00 (dddd, J = 14.5, 12.2, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 1.87 (ddt, J = 14.2, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 1.64-1.17 (m, 10H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (t, J = 2.9 Hz, 6H). Rf = 0.40 (EtOAc/헵탄 10/90).

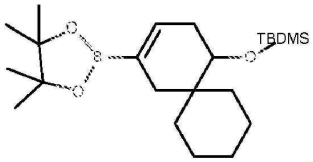
[2225] **단계 5: 트리플루오로메탄설폰산 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운덱-2-엔-2-일**

[2226] 

[2227] 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운데칸-2-온(2 g, 6.8 mmol)의 교반된 용액을 무수 THF(160 mℓ) 중에 용해하고 나서, -78℃로 냉각하였다. 여기에 THF(73.5 mℓ) 중 0.18M LHMDS를 적가하였다. 반응물을 45 분 동안 교반한 다음, THF(60 mℓ) 중 *N*-(5-클로로피리딘-2-일)-1,1,1-트리플루오로-N-[(트리플루오로메틸)설포닐]메탄설폰아미드(5 g, 12.75 mmol) 용액을 10 분에 걸쳐 적가하고 나서, 반응물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반한

후, 3 시간에 걸쳐 RT로 승온하였다. 여기에 포화 NH_4Cl(100 mℓ)를 첨가하여 반응물을 급랭하였다. 여기에 EtOAc(100 mℓ)를 첨가하였더니, 유기층이 분리되었다. 수성층을 세정한 다음(EtOAc 2×100 mℓ), 유기물들을 합하고 나서, 건조(Na_2SO_4) 및 여과한 후, 감압하에서 용매를 제거한 결과, 황색 미정제 물질 8.4 g이 남았다. 이 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(바이오티지 SNAP-HP 100 g 카트리지 장착, 건조 로딩, 용리액; 헵탄:EtOAc 99:1에서 9:1)를 사용하여 정제한 결과, 목표 물질 2.16 g이 무색의 자유 유동성 오일로서 제조되었다(71%, 순도 95%). ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ5.54 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.64-1.17 (m, 10H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). Rf = 0.61 (EtOAc/헵탄 5/95). LC-MS: 2.72 min (소수성 LC-MS 방법), 이온화는 일어나지 않음.

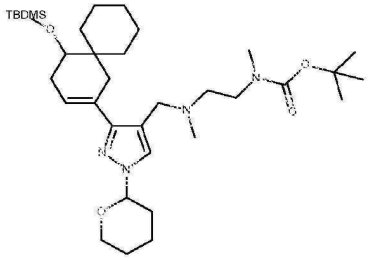
[2228] **단계 6: tert-부틸디메틸{[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[5.5]운덱-3-엔-1-일]옥시}실란**



[2229]

[2230] 트리플루오로메탄설폰산 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운덱-2-엔-2-일(90%, 500mg, 1.05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(320mg, 1.26 mmol), Pd(dppf)Cl_2(43mg,0.05 mmol) 및 아세트산칼륨(770mg, 7.87 mmol)을 디옥산(5 mℓ) 중에 현탁하였다. 질소를 사용하여 이 용액을 10 분 동안 탈기한 다음, 80℃로 가열하였다. 2 시간 경과후, SM은 LCMS에 의해서는 관찰되지 않았지만, TLC에 의해서는 여전히 추적되었다. 반응물을 RT로 냉각한 다음, 밤새도록 교반하였다. 여기에 물(10 mℓ)을 첨가하고 나서, 반응물을 EtOAc로 추출하였다(2×20 mℓ). 합하여진 유기층들을 물(10 mℓ)로 세정하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조한 후, 증발 건조하였다. 잔류물을 바이오티지(SNAP 50 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 100/0에서 90/10)로 정제한 결과, 원하던 보론산에스테르 310mg(65%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ6.57 (s, 0H), 6.45-6.32 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 17.6, 1.9 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.05 (ddd, J = 18.8, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 17.6, 2.2 Hz, 1H), 1.60-1.06 (m, 22H), 0.91-0.83 (m, 9H), 0.01 (d, J = 1.4 Hz, 6H). Rf = 0.47 (EtOAc/헵탄 5/95). LC-MS: 2.85 min (소수성 LC-MS 방법), 이온화는 일어나지 않음.

[2231] **단계 7: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운덱-2-엔-2-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)**

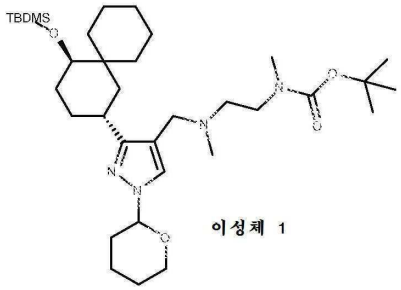


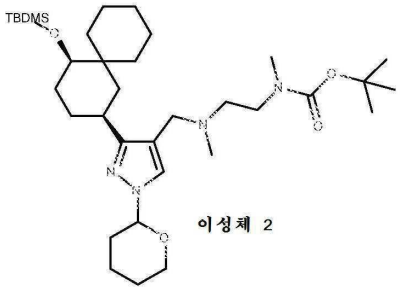
[2232]

[2233] tert-부틸디메틸{[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[5.5]운덱-3-엔-1-일]옥시}실란(90%, 200mg, 0.44 mmol), N-메틸카르밤산 tert-부틸-N-(2-{[(3-요오도-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(140mg,0.29 mmol), Pd(dppf)Cl_2(24mg, 29㎛ol) 및 탄산이칼륨(122mg, 0.88 mmol)을, 디옥산(14 mℓ) 및 물(1 mℓ)의 혼합물에 현탁하였다. 반응물을 질소로 10 분 동안 탈기한 다음, 질소 대기하에 100℃로 가열하였다. 하룻밤 지난 후, TLC와 LCMS는 원하던 물질의 존재를 보여 주었다. 감압하에서 용매를 제거한 다음, 잔류물을 바이오티지(SNAP 50 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 83/17에서 0/100)에 의해 정제한 결과, 원하던 알켄 140mg(87%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.56-7.40 (m, 1H), 6.00-5.85 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.43-3.21 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.62 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 19.2

Hz, 4H), 1.93 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.76-1.34 (m, 18H), 1.24 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (d, J = 2.3 Hz, 6H). LCMS: 1.59 min(2 분 방법), m/z = 631.25 .Rf = 0.30 (헵탄/EtOAc, 3/7, UV 및 PMA)

[2234] **단계 8: 라세미체 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(2S,5S)-5-[(tert- 부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운데칸-2-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸} 및 라세미체 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(2S,5R)-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운데칸-2-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}**



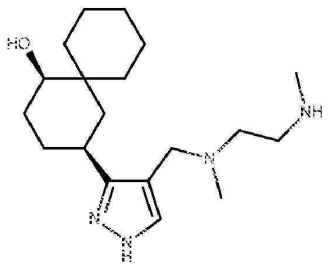


[2235]

[2236] N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운덱-2-엔-2-일}-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(140mg,0.26 mmol) 및 탄소상 팔라듐(10%)(27mg, 0.26 mmol)을 EtOH(5 ㎖) 중에 현탁하였다. 반응물을 수소 대기하에 RT에서 교반하였다. 하룻밤 지난후 LCMS는 출발 물질만을 보여주었다. 이 용액을 셀라이트상에서 여과한 다음, MeOH로 세정하였다(2×10 ㎖). 여과물을 증발시킨 다음, 잔류물을 EtOH(5 ㎖) 중에 용해한 후, 탄소상 팔라듐(10%)(27mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 수소 대기하에 RT에서 36 시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트상에서 여과한 다음, MeOH로 세정하였다(2×10 ㎖). 여과물을 증발시킨 다음, 잔류물을 바이오티지(SNAP HP 10 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 95/5에서 0/100)로 정제한 결과, 탈아민화된 부산물 40mg(43%)이 황색 오일로서 제조되었고, 이성체 1 10mg(7%)도 황색 오일로서 제조되었으며, 이성체 2 40mg (28%)도 황색 오일로서 제조되었다.

[2237] <u>탈아민화 부산물:</u> ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.30-7.27 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.43 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 4H), 1.40-1.19 (m, 4H), 0.91 (d, J = 3.3 Hz, 9H), 0.05 (d, J = 3.9 Hz, 6H). Rf = 0.80 (헵탄/EtOAc 3/7). LC-MS: 2.73 min (소수성 LC-MS 방법), m/z= 447.2. <u>이성체 1:</u> ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.53-7.39 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.56-3.21 (m, 5H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.61-2.38 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.11-1.88 (m, 5H), 1.84-1.50 (m, 12H), 1.50-1.39 (m, 14H), 1.30-1.16 (m, 13H), 0.92 (s, 9H), 0.09--0.00 (m, 6H). Rf = 0.44 (헵탄/EtOAc 3/7). LC-MS: 1.72 min (2.5 분 LC-MS 방법), m/z= 633.25. <u>이성체 2:</u> ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.56-7.37 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 10.1, 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.55-3.18 (m, 5H), 2.90 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.83-1.50 (m, 9H), 1.50-1.39 (m, 13H), 1.36-1.20 (m, 5H), 0.92 (s, 9H), 0.05 (d, J = 4.9 Hz, 6H). Rf = 0.35 (헵탄/EtOAc 3/7). LC-MS: 1.66 min (2.5 분 LC-MS 방법), m/z= 633.25.

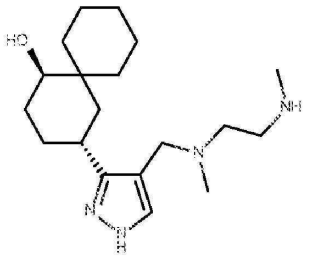
[2238] **단계 9: (이성체 2): (1*R*,4*S*)-4-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1*H*-피라졸-3-일] 스피로[5.5]운데칸-1-올(화합물 183)의 라세미 혼합물**



[2239]

[2240] N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]스피로[5.5]운데칸-2-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(40mg, 0.06 mmol)을 디옥산(1 mℓ) 중에 용해하고, 여기에 HCl(6M, 1 mℓ)을 첨가하였다. 반응을 LCMS로 모니터하였다. 2 시간 경과후, 더 이상 출발 물질이 남아있지 않게 되었으며, 원하던 물질(덩어리)로의 완전한 전환이 확인되었다(미량의 덩어리만이 관찰됨). 감압하에서 용매를 제거한 다음, 잔류물을 SCX(2 g) 컬럼(MeOH 10 mℓ에서 MeOH/NH_3 10 mℓ 용리)으로 정제한 결과, 원하던 물질 20mg(85%)이 90%의 순도(^{1}H-NMR로 평가됨)로 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.40 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.99 (tt, J = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.62 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 1.54-1.26 (m, 9H).

[2241] **단계 9: (이성체 1): (1*S*,4*S*)-4-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1*H*-피라졸-3-일] 스피로[5.5]운데칸-1-올(화합물 184)의 라세미 혼합물**

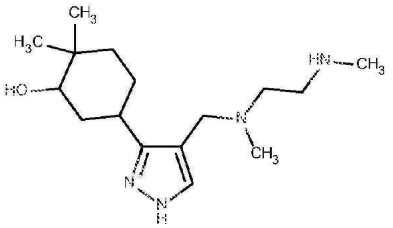


[2242]

[2243] 전술된 바와 유사하게, 표제 화합물 5mg(수율 85%, 순도 80%)을 반응물 10mg으로부터 분리하였다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.47-7.32 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.55-1.19 (m, 10H).

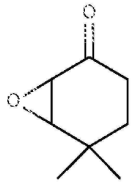
[2244] <u>화합물 185</u>

[2245] **2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올**



[2246]

[2247] **단계 1: 5,5-디메틸-7-옥사비사이클로[4.1.0]헵탄-2-온**

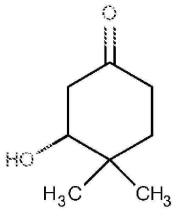


[2248]

[2249] 메탄올(8 mℓ) 중 4,4-디메틸-사이클로헥스-2-에논(1.00 g, 8.05 mmol)의 얼음 냉각 용액에 35% 과산화수소(4.6 mℓ, 40.91 mmol)를 첨가한 다음, 0.5N NaOH(2.2 mℓ, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 냉장고(4℃) 안에 밤새도록 보관하였다가, 0℃에서 5 시간 더 교반하였다. 이 과정을 거친후, 반응 혼합물을 진공하에 농축한 다음, 여기에 물(15 mℓ)을 첨가하였으며, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×50 mℓ). 유기층들을 합하고 나서, 이를 10% Na_2SO_3(2×40 mℓ) 및 염수로 세정하였으며, 이를

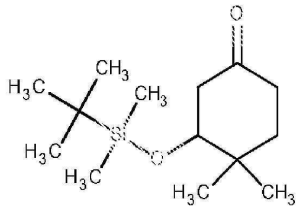
Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 여과 및 감압하에 농축한 결과, 5,5-디메틸-7-옥사-비사이클로[4.1.0]헵탄-2-온 (1.18 g, 정량적)이 무색의 오일로서 제조되었다: $C_8H_{12}O_2$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 141.0 $(M+H)^+$; HPLC 순도 88 % (체류 시간, 1.00 min); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 18.9, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 18.9, 11.7, 7.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 13.5, 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.34 (dddd, J = 13.6, 7.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

[2250] **단계 2: 3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온**

[2251] 

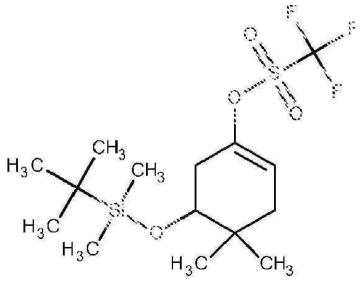
[2252] RT에서 무수 THF(25 mℓ) 중 나프탈렌(1.83 g, 14.27 mmol) 용액에 리튬(스틱형) 금속(74.27mg, 10.70 mmol)을 첨가한 다음, 금속이 용해될 때까지 교반하였으며(약 3 시간), 이후 -78℃로 냉각하였다. 그 다음, 여기에 무수 THF(10 mℓ) 중 5,5-디메틸-7-옥사비사이클로[4.1.0]헵탄-2-온(0.50 g, 3.57 mmol) 용액을 첨가한 후, 20 분 동안 교반하였다. 여기에 물(5 mℓ)을 첨가한 다음, 반응물을 RT로 승온하였다. 이 반응 혼합물에 물(20 mℓ)을 첨가한 후, 생성물을 Et_2O로 추출하였다(2×50 mℓ). 이것을 Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 여과 및 진공하에 농축하였다. 25 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; EtOAc:헵탄 + 1% TEA(1:9에서 9:1))로 정제한 결과, 원하던 생성물(210mg, 41%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.72 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 14.9, 4.3, 1.0 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J = 14.3, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

[2253] **단계 3: 3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온**

[2254] 

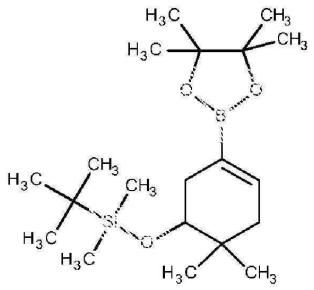
[2255] RT에서 염화tert-부틸디메틸실릴(0.43 g, 2.84 mmol)을, DCM(10 mℓ) 중 3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온(0.34 g, 2.37 mmol) 및 이미다졸(0.39 g, 5.69 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 주말 내내 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mℓ)으로 희석하고 나서, 물(50 mℓ)로 세정한 후, 다시 염수(50 mℓ)로 세정한 다음, Na_2SO_4상에서 건조하였으며, 여과한 후, 진공하에 농축하였다. 25 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; EtOAc:헵탄(1:9에서 2:8에서 1))로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(193mg, 31%)이 무색의 오일로서 제조되었다: ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.64 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[2256] **단계 4: 트리플루오로메탄설폰산 5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일**

[2257] 

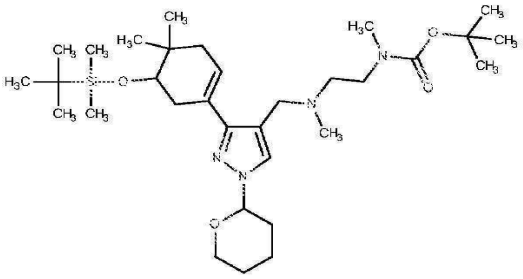
[2258] -78℃에서 THF(0.96 ㎖, 1.92 mmol) 중 2M LDA를, 무수 THF(10 ㎖) 중 3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온(0.35 g, 1.37 mmol) 용액에 첨가한 다음, 이를 N_2 하에 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-[(트리플루오로메틸)설포닐]메탄설폰아미드(0.59 g, 0.53 mmol)를, 반응물에 THF(1 ㎖) 중 용액으로서 첨가하고 나서, 반응물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 이를 RT로 승온하여 유지하면서, 밤새도록 교반하였다. 여기에 물(1 ㎖)을 첨가하여 반응물을 급랭한 다음, 아세트산에틸(30 ㎖)로 희석하였다. 이를 물(30 ㎖)로 세정한 다음, 염수(30 ㎖)로 세정하였으며, Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 여과 및 진공하에 증발시킨 결과, 오일이 제조되었다. 이를 최소량의 DCM 중에 용해한 다음, 25 g KP SNAP 컬럼에 로딩하고 나서, 여기에 헵탄-EtOAc를 0에서 6%로 용리한 결과, 원하던 생성물 335mg(62%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ5.62-5.48 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 0.85-0.81 (m, 15H), -0.01 (d, J = 7.3 Hz, 6H).

[2259] **단계 5: tert-부틸({[6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]옥시})디메틸실란**

[2260] 

[2261] RT에서 1,4-디옥산(5 ㎖) 중 트리플루오로메탄설폰산 5-[(ter*t*-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일(0.34 g, 0.86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(0.33 g, 1.29 mmol) 및 KOAc(0.59 g, 6.04 mmol)의 현탁액에 질소를 10 분 동안 주입하여 탈기하였으며, 이와 동시에 교반하였다. 이 현탁액에 비스[3-(디페닐포스파닐)사이클로펜타-2,4-디엔-1-일]철, 디클로로메탄 및 디클로로팔라듐(0.07 g, 0.09 mmol)을 첨가하고 나서, 90℃에서 3.5 시간 동안 교반한 후, 밤새도록 RT로 냉각되도록 놔두었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ㎖)와 물(10 ㎖)로 희석하였다. 유기층이 분리되었으며, 수상층을 EtOAc(10 ㎖)로 추출하였다. 합하여진 유기층들을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 여과 및 진공하에 농축하였다. 25 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; EtOAc:헵탄 0에서 1%)를 수행하여 정제한 결과, 원하던 생성물(250mg, 79%)이 무색의 오일로서 제조되었다: ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ6.49-6.15 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.25 (d, J = 3.3 Hz, 12H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (d, J = 3.8 Hz, 9H), 0.82 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 0.07--0.02 (m, 6H).

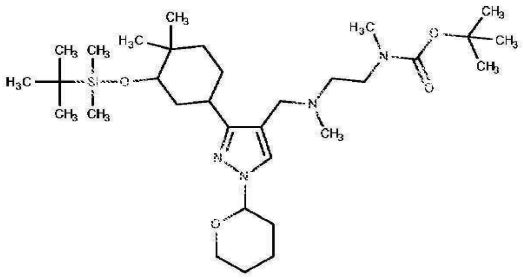
[2262] **단계 6: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)**



[2263]

[2264] 1,4-디옥산(10 mℓ) 및 물(1 mℓ) 중 tert-부틸({[6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]옥시})디메틸실란(0.15 g, 0.41 mmol), N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸](0.13 g, 0.27 mmol) 및 KOAc(0.11 g, 0.82 mmol)의 현탁액에 질소를 10 분 동안 주입하여 탈기를 실시하였으며, 이와 동시에 교반하였다. 이 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.02 g, 0.03 mmol)을 첨가한 다음, 밀봉 튜브 내에서 18 시간 동안 교반하였다(100℃). 그 다음, 반응물을 RT로 냉각하고 나서, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(약 5 mℓ) 상에 흡착시켰다. 25 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; EtOAc:헵탄 +1% TEA, 1:9에서 1)를 수행하여 정제한 결과, 원하던 생성물(120mg, 75%)이 황색의 오일로서 제조되었다. $C_{32}H_{58}N_4O_4Si$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 591.25 $(M+H)^+$; HPLC 순도 100% (체류 시간, 1.39 min); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.68-7.40 (m, 1H), 6.06-5.73 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 5H), 1.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 9H), 0.96-0.79 (m, 15H), 0.13--0.01 (m, 6H).

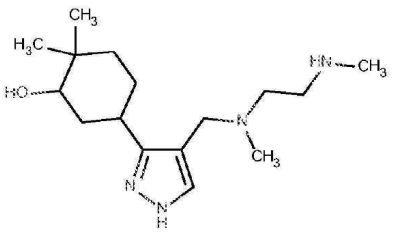
[2265] **단계 7: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥실}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)**



[2266]

[2267] EtOH(10 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(120mg, 0.20 mmol) 및 10% Pd-C(0.01 g)의 혼합물을 수소 대기하에 18 시간 동안 교반하였다. 이를 여과하고 나서, 여기에 10% Pd-C 및 수소 일부를 추가로 재충전한 다음, 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 나서, 진공하에 농축하였다. 10 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; EtOAc:헵탄 1:9에서 1)를 수행하여 정제한 결과, 원하던 생성물이 무색의 유리(49mg, 40%)로서 제조되었다: $C_{32}H_{60}N_4O_4Si$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 593.25 $(M+H)^+$; HPLC 순도 99%(체류 시간, 1.41 min); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.44 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.53-3.22 (m, 5H), 2.91-2.78 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.19 (d, J = 19.7 Hz, 3H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.76 (tt, J = 13.0, 7.9 Hz, 3H), 1.70-1.48 (m, 5H), 1.48 -1.39 (m, 10H), 1.34-1.16 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 7H), 0.86 (s, 9H).

[2268] **단계 8: 2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올(화합물 185)**

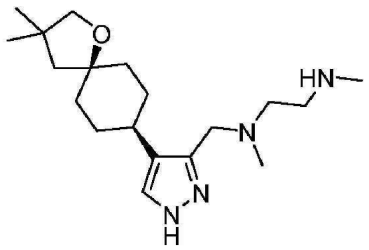


[2269]

[2270] 0℃에서 1,4-디옥산(2 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-{[(3-{3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥실}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노}에틸)(49mg, 0.08 mmol) 용액에 6N HCl(2 mℓ)을 첨가한 다음, 이의 온도를 RT로 승온시키면서 교반하였다. 반응물을 밤새도록 교반한 다음, 증발 건조하고 나서, MeOH로부터 증발시켰다(2×10 mℓ). 생성물을 MeOH(5 mℓ) 중에 용해한 다음, 2 g 이솔루트 SCX-2 카트리지 상에 용리하였다. 그 다음, MeOH를 용리하고 나서(2×10 mℓ), 생성물을 MeOH 중 7N NH_3와 함께 해리시켰다(2×10 mℓ). 이를 증발 건조한 결과, 생성물 약 20mg이 제조되었다. 10 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액; DCM:MeOH(1:9)에서 MeOH:DCM 중 7N NH_3(1:99~1:9))를 수행하여 정제한 결과, 원하던 생성물(16mg, 66%)이 무색의 유리로서 제조되었다: ^{1}H-NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ7.44 (s, 1H), 3.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.84 (ddt, J = 12.5, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.52 (td, J = 6.5, 2.5 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.76 (ddd, J = 24.8, 12.4, 4.2 Hz, 3H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 4.2 Hz, 3H); $C_{16}H_{30}N_4O$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 295.05 $(M+H)^+$

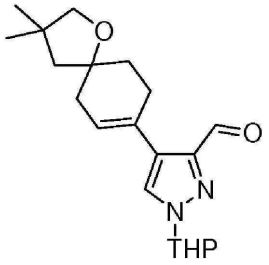
[2271] <u>화합물 200</u>

[2272] **메틸[2-(메틸아미노)에틸]([4-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-3-일]메틸)아민 트리플루오로아세트산염**



[2273]

[2274] **단계 1: (R/S)-4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드**

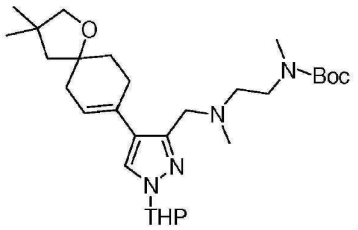


[2275]

[2276] 질소 비활성 대기로 퍼징되어 유지되고 있는 50 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에, 2-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(500mg, 1.71 mmol, 1.00 당량), 4-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드(523mg, 1.71 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl_2(124mg, 0.17 mmol, 0.10 당량), K_3PO_4(1.087 g, 5.12 mmol, 2.99 당량), 에틸렌글리콜디메틸에테르(10 mℓ) 및 물(1 mℓ)을 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 오일조 내 75℃에서 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:4) 사용)로 정제한 결과, (R/S)-4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드 270mg(46%)이

황색 오일로서 제조되었다.

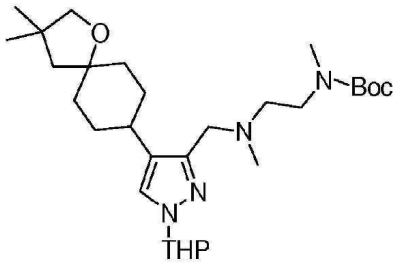
[2277] **단계 2: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**



[2278]

[2279] 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카르발데히드(270mg, 0.78 mmol, 1.00 당량), 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](220mg, 1.17 mmol, 1.49 당량) 및 디클로로메탄(10 ㎖)을 넣었다. 여기에 $NaBH(OAc)_3$(496mg, 2.34 mmol, 2.98 당량)을 일부씩 첨가한 다음, 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 여기에 물 15 ㎖를 첨가하여 반응물을 급랭한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다(3×15 ㎖). 합하여진 유기층들을 염수 20 ㎖로 세정하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)이 사용되는 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 300mg(74%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7.43 (s, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.15-3.77 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 4H), 3.40-3.05 (m, 2H), 3.00-2.68 (m, 4H), 2.68-1.99 (m, 10H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.82-1.50 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (s, 6H) ppm

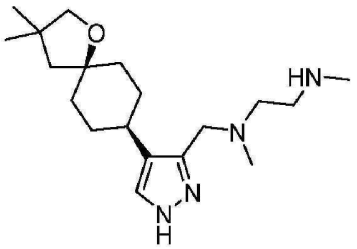
[2280] **단계 3: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**



[2281]

[2282] 100 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(300mg, 0.58 mmol, 1.00 당량), 10% $Pd(OH)_2/C$(300mg) 및 테트라하이드로푸란(30 ㎖)를 넣었다. 이로부터 생성된 반응 혼합물을 수소 대기 3기압하에 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용기를 비활성 기체로 퍼징한 다음, 비활성 기체 블랭킷(inert gas blanket) 하에 상기 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 300mg(100%)이 무색의 오일로서 제공되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7.45 (s, 1H), 5.74-5.53 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.30-2.15 (m, 3H), 1.99-1.75 (m, 8H), 1.75-1.50 (m, 10H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (s, 6H).

[2283] **단계 4: 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([4-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-3-일]메틸)아민 트리플루오로아세트산 염(화합물 200)**

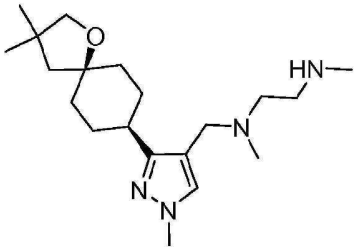


[2284]

[2285] 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(4-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(300mg, 0.58 mmol, 1.00 당량), 트리플루오로아세트산(5 ㎖) 및 디클로로메탄(5 ㎖)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물(307mg)을 다음과 같은 조건(Pre-HPLC-005 (워터스))에 따라서 예비-HPLC로 정제하였다: 컬럼, 아클란티스(Atlantis) Prep OBD T3 컬럼, 19×150 mm, 5 ㎛; 이동상, 0.05% 트리플루오로아세트산 및 CH_3CN 포함 물(CH_3CN 3.0%(10 분 이내)에서 100%(1 분 이내)에서 100%에서 유지(1 분 동안)); 검출기, UV 220nm. 이로부터 (R/S) 메틸[2-(메틸아미노)에틸]([4-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-3-일]메틸)아민 트리플루오로아세트산 염 154.5mg(50%)이 무색의 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ: 7.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.70-3.50 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 8H), 1.10 (s, 6H) ppm.

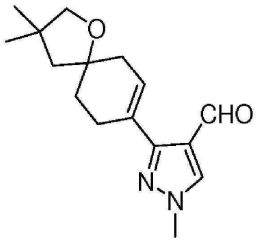
[2286] <u>화합물 205</u>

[2287] **염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민**



[2288]

[2289] **단계 1: 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸 -4-카르발데히드**

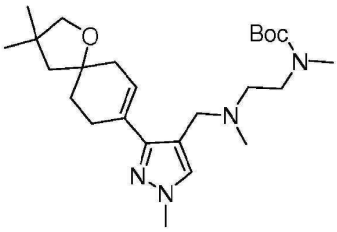


[2290]

[2291] 0℃에서 CH_3CN(40 ㎖) 중 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1*H*-피라졸-4-카르발데히드(2 g, 7.68 mmol, 1.00 당량) 및 탄산칼륨(3.18 g, 23.01 mmol, 2.99 당량)의 교반된 혼합물에, CH_3I(5.46 g, 38.47 mmol, 5.01 당량)를 적가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 여과 및 진공하에 농축하였다. 이로부터 생성된 잔류물을 H_2O(30 ㎖) 중에 용해하고 나서, 디클로로메탄으로 추출하였다(3×20 ㎖). 합하여진 유기층들을 염수로 세정하고 나서(3×20 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르 1:9에서 1:2 구배로 사용)로 부분 정제하였다. 이로부터 생성된 물질을 다음과 같은 조건하에 다시 예비-HPLC 정제하였다: 컬럼, X브릿지 C18, 19×150 mm, 5 ㎛; 이동상 A: 물/0.05% NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; 유속: 30 ㎖/분; 구배: 20% B에서 85% B(10 분 이내); 254nm. 이로부터 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드 1.04

g(49%)(백색 고체):[^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.88(s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.18-6.16(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.59-3.54(m, 3H), 2.78-2.70(m, 1H), 2.59-2.35(m, 3H), 2.63-2.56(m, 1H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.75-1.61(m, 2H), 1.13(s, 6H) ppm] 및 다른 이성체 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-2-메틸-피라졸-4-카르발데히드 0.45 g (21.2%)[^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.70(s, 1H), 7.91(s, 1H), 5.84-5.82(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.60-3.54(m, 3H), 2.57-2.26(m, 4H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.78-1.60(m, 1H), 1.15(s, 6H) ppm]가 제조되었다.

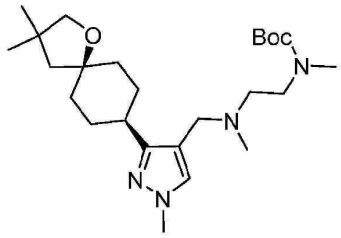
[2292] **단계 2: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**



[2293]

[2294] 디클로로메탄(20 ㎖) 중 3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-카르발데히드(1.04 g, 3.79 mmol, 1.00 당량) 및 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](1.07 g, 5.68 mmol, 1.50 당량) 용액에 $NaBH(OAc)_3$(2.41 g)를 일부씩 첨가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 오일조 내 50℃에서 밤새도록 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 나서, 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 5 ㎖를 첨가하여 이 혼합물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 디클로로메탄(40 ㎖) 중에 용해하고 나서, 염수로 세정한 다음(3×20 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 디클로로메탄/메탄올(20:1) 사용)로 정제한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 1.50 g(89%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ: 8.12 (s, 1H), 5.72-5.70(m, 1H), 4.25-3.94(m, 4H), 3.75-3.34(m, 5H), 3.16-2.88(m, 4H), 2.51-2.04(m, 7H), 1.93-1.62(m, 5H), 1.45(s, 9H), 1.13(s, 6H).

[2295] **단계 3: 카르밤산 N-메틸-N-[2-[메틸([1-메틸-3-[(5s,8s)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸]**

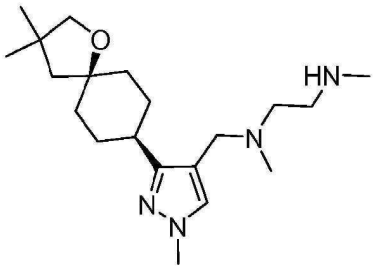


[2296]

[2297] 250 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(1.50 g, 3.36 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란(30 ㎖) 및 10% $Pd(OH)_2$/C(1.50 g)를 넣었다. 이로부터 생성된 혼합물을 수소 대기 3기압하에 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 여과한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 디클로로메탄/메탄올(20:1) 사용)에 의해 부분 정제하였다. 그 다음, 부분 정제된 물질을 다음과 같은 조건하에 다시 정제하였다: 컬럼, X브릿지 C18, 19×150 ㎜, 5 ㎛; 이동상 A: 물/0.05% NH_4HCO_3, 이동상 B: ACN; 유속: 30 ㎖/분; 구배: 20% B에서 85% B(10 분 이내); 254㎚. 이로부터 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([1-메틸-3-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸] 1.0 g(66%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ: 7.14(s, 1H), 3.80-3.78(m, 4H), 3.51(s, 3H), 3.36-3.28(m,3H), 2.85(s, 3H), 2.58-2.46(m, 2H), 2.28-2.22(m, 3H), 2.01-

1.84(m, 4H), 1.68-1.53(m, 4H), 1.55(s, 2H), 1.43(s, 9H), 1.13(s, 6H).

[2298] **단계 4: 염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민(화합물 205)**

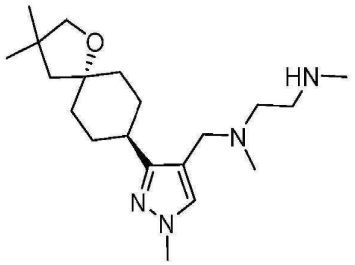


[2299]

[2300] 25 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([1-메틸-3-[(5S,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸](230mg, 0.51 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mℓ)을 넣었다. 이 반응 혼합물을 통하여 염화수소 기체를 발포시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고 나서, 물로 추출한 다음(3×10 mℓ), 수성층들을 합한 후, 진공하에 농축하였다. 이로부터 염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5*S*,8*S*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 131mg(61%)이 무색의 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) : 7.66 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.89 (d, 2H, *J = 16 Hz*), 1.70-1.42 (m, 8H), 0.99 (s, 6H). LCMS (방법 A5, ESI): RT =1.33 min, *m/z* = 349.2 $[M+H]^+$

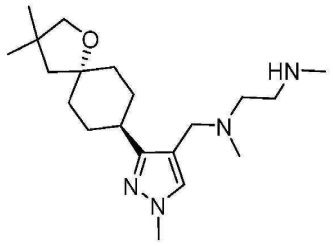
[2301] <u>화합물 206</u>

[2302] **염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5R,8S)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민**



[2303]

[2304] **단계 1: 염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5*R*,8*S*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민(화합물 206)**



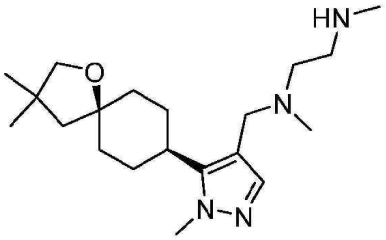
[2305]

[2306] 25 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([1-메틸-3-[(5R,8R)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸](80mg, 178.32 mmol, 1.00 당량) 및 디클로로메탄(10 mℓ)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 통해 염화수소(기체)를 발포하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 물로 추출하고 나서(3×10 mℓ), 수성층들을 합한 후, 진공하에 농축하였다. 이로부터 염화수소산 메틸([1-메틸-3-[(5*R*,8*R*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 23.1mg이 무색의 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) δ: 7.66 (s, 1H), 4.25 (s, 2H),

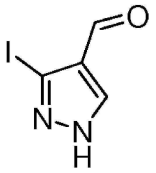
3.74 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.02 (s, 6H). LCMS (방법 A5, ESI): RT =1.32 min, *m/z* = 349.15 $[M+H]^+$

[2307] <u>화합물 245</u>

[2308] **메틸 ([2-[메틸([1-메틸-5-[(5*S*,8*S*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸])아민 트리플루오로아세트산 염**

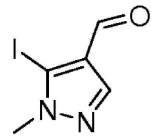
[2309] 

[2310] **단계 1: 3-요오도-1*H*-피라졸-4-카르발데히드**

[2311] 

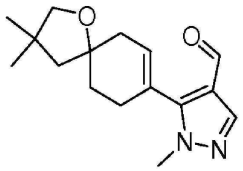
[2312] 디클로로메탄(10 ㎖) 중 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(3 g, 9.80 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(10 ㎖)을 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하고 나서, 이로부터 생성된 잔류물을 충분한 양의 탄산나트륨(sat. aq.) 용액으로 처리한 결과, pH8인 혼합물이 제조되었다. 이로부터 생성된 용액을 디클로로메탄 50 ㎖로 추출하고 나서, 유기층을 염수로 세정한 후(3×50 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 디클로로메탄/석유 에테르(1:3) 사용)로 정제한 결과, 3-요오도-1*H*-피라졸-4-카르발데히드 1.4 g(64%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3): δ9.89 (s, 1H), 8.04(s, 1H) ppm

[2313] **단계 2: 5-요오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드**

[2314] 

[2315] 0℃에서 CH_3CN(20 ㎖) 중 3-요오도-1*H*-피라졸-4-카르발데히드(1.4 g, 6.31 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 탄산칼륨(2.5 g, 18.09 mmol, 2.87 당량)을 첨가한 다음, CH_3I(980mg, 6.90 mmol, 1.09 당량)를 적가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:10) 사용)로 정제한 결과, 5-요오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드 400mg(27%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ9.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm

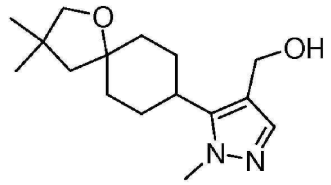
[2316] 단계 3: 5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드



[2317]

[2318] 비활성 대기인 질소로 퍼징되어 유지되고 있는 50 ㎖들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 2-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(686mg, 2.35 mmol, 1.00 당량), 1,4-디옥산(20 ㎖), 5-요오도-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드(370mg, 1.57 mmol, 0.67 당량), Pd(dppf)Cl_2(115mg, 0.16 mmol, 0.07 당량), 물(2 ㎖) 및 탄산칼륨(650mg, 4.70 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 이로부터 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새도록 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:7) 사용)로 정제한 결과, 5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-카르발데히드 340mg(53%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ9.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.84-5.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.57-2.26 (m, 4H), 2.04-1.68 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 6H) ppm.

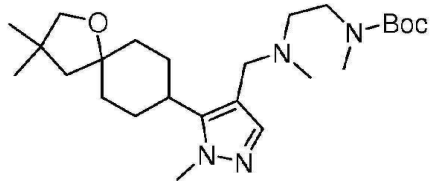
[2319] 단계 4: (5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올



[2320]

[2321] 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-카르발데히드(340mg, 1.23 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란(20 ㎖) 및 10% $Pd(OH)_2$/C(680mg)를 넣었다. 이로부터 생성된 혼합물을 수소 대기 3기압하에 실온에서 밤새도록 교반한 다음, 여과 및 진공하에 농축한 결과, (5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메탄올 340mg이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

[2322] 단계 5: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)

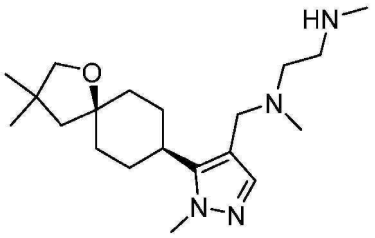


[2323]

[2324] 0℃에서 디클로로메탄(8 ㎖) 중 (5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올(340mg, 1.22 mmol, 1.00 당량) 및 트리에틸아민(371mg, 3.67 mmol, 3.00 당량) 용액에 염화메탄설포닐(167.3 mg)을 적가하면서 교반하여 주었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](276mg, 1.47 mmol, 1.20 당량)로 처리하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 여기에 물 20 ㎖를 첨가하여 상기 용액을 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 다음(3×50 ㎖), 유기층들을 합하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 128mg(23%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.43-3.31 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 5H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 15H), 1.18-1.10 (m, 6H) ppm.

[2325] 단계 6: 메틸([2-[메틸([1-메틸-5-[(5*S*,8*S*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-4-일]메틸)아

미노]에틸])아민 트리플루오로아세트산 염(화합물 245)

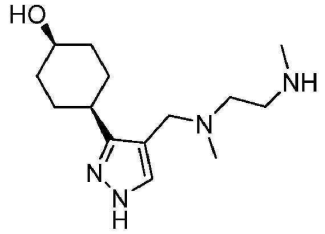


[2326]

[2327] 8 mℓ들이 밀봉된 튜브에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(5-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(37mg, 0.08 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(1 mℓ) 및 CF_3COOH(1 mℓ)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 이로부터 생성된 잔류물을 다음과 같은 조건하에 역상 HPLC로 정제하였다: 컬럼, 선파이어 C18, 19×150 mm, 5 ㎛; 이동상 A: 물/0.05% TFA; 이동상 B: ACN; 유속: 30 mℓ/분; 구배: 5% B에서 55% B(10 분내); 254nm. 이로부터 메틸 ([2-[메틸([1-메틸-5-[(5*S*,8*S*)-3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-4-일]메틸)아미노]에틸])아민 트리플루오로아세트산 염 18.9mg(40%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ7.53 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 6H), 2.91-2.69 (m, 7H), 2.00-1.72 (m, 4H), 1.69-1.45 (m, 6H), 1.00 (s, 6H). LCMS (방법 W, ESI): RT = 1.37 min, m/z = 349.1 [M+H].

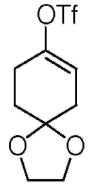
[2328] <u>화합물 217</u>

[2329] 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올



[2330]

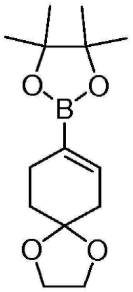
[2331] 단계 1: 트리플루오로메탄설폰산 1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일



[2332]

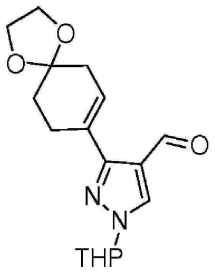
[2333] -78℃에서 THF(500 mℓ) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(80 g, 512.23 mmol, 1.00 당량) 용액에 LiHMDS(THF 중 1M 용액 615 mℓ)를 약 25 분에 걸쳐 적가한 다음, 이를 -40℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각한 후, 여기에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메탄)설포닐메탄설폰아미드(220 g, 615.82 mmol, 1.20 당량)를 적가 처리하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온으로 승온한 다음, 밤새도록 교반하고 나서, 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 100 mℓ를 첨가하여 이 용액을 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 아세트산에틸 500 mℓ로 추출하고 나서, 유기 추출물을 염수로 세정한 후(3×500 mℓ), 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(구배 1에서 3% EA) 사용)로 정제한 결과, 트리플루오로메탄설폰산 1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일 166 g이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.68-5.64 (m, 1H), 3.99(s, 4H), 2.56-2.51(m, 2H), 2.42-2.41(m, 2H), 1.90(t, *J=6.6Hz*, 2H) ppm.

[2334] **단계 2: 2-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란**

[2335] 

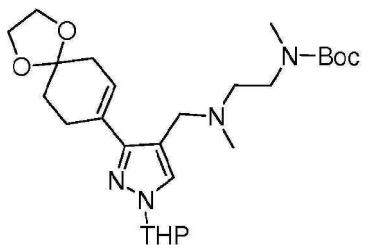
[2336] 3ℓ들이 4목 둥근 바닥 플라스크에 트리플루오로메탄설폰산 1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일 (80 g, 277.55 mmol, 1.00 당량), B_2Pin_2(85 g, 334.65 mmol, 1.21 당량), Pd(dppf)Cl_2(20 g, 27.33 mmol, 0.10 당량), KOAc(82 g, 835.54 mmol, 3.01 당량) 및 1,4-디옥산(800 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 오일조를 사용하여 80℃에서 밤새도록 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸 1ℓ로 추출한 후, 유기층을 염수로 세정한 다음(3×1ℓ), 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상 플래시 크로마토그래피(아세트산에틸/석유 에테르(구배: 5에서 10% 아세트산에틸 사용))로 정제한 결과, 2-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 36 g(49%)이 황색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.46-6.47 (m, 1H), 3.98(s, 4H), 2.39-2.35(m, 4H), 1.73(t, *J=4.8Hz*, 2H), 1.26(s, 12H) ppm.

[2337] **단계 3: 3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르발데히드**

[2338] 

[2339] 2ℓ들이 4목 둥근 바닥 플라스크에 2-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(44 g, 165.33 mmol, 1.00 당량) 및 3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(45.5 g, 148.64 mmol, 0.90 당량)를 넣었다. 그 다음, 여기에 Pd(dppf)Cl_2(12 g, 16.40 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 다시 여기에 K_3PO_4(105 g, 494.66 mmol, 2.99 당량), 에틸렌글리콜디메틸에테르(500 mℓ) 및 물(50 mℓ)을 첨가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 오일조내에 75℃에서 밤새도록 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸 500 mℓ로 추출한 후, 유기층을 염수로 세정하고 나서(3×500 mℓ), 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(구배: 20에서 30% EA) 사용)에 의해 정제한 결과, (R/S) 3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르발데히드 35.5 g(67%)이 밝은 황색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.91(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.29-6.26(m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.09-4.01(m, 5H), 3.74-3.63(m, 1H), 2.79-2.74(m, 2H), 2.50-2.49(d, *J=3.6Hz*, 2H), 2.12-1.89(m, 5H), 1.72-1.60(m, 3H) ppm.

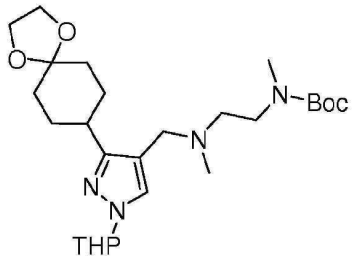
[2340] **단계 4: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**



[2341]

[2342] 0℃에서 디클로로메탄(250 ㎖) 중 (R/S) 3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-카르발데히드(25 g, 78.53 mmol, 1.00 당량) 및 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](17.7 g, 94.02 mmol, 1.20 당량)의 교반된 용액에 $NaBH(OAc)_3$(50 g, 235.91 mmol, 3.00 당량)를 일부씩 첨가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온으로 승온시킨 다음, 밤새도록 교반하고 나서, 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 50 ㎖를 첨가하여 상기 혼합물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 500 ㎖로 추출한 후, 유기상을 염수로 세정하고 나서(3×500 ㎖), 무수 황산나트륨상에서 건조하였으며, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:2) 사용)로 정제한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 30.3 g(79%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 7.50(s, 1H), 6.26 (br, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.09-3.99(m, 5H), 3.74-3.69(m, 1H), 3.42(br, 2H), 2.86(s, 3H), 2.84-2.07(m, 8H), 2.04(s, 3H), 1.85(t, *J=6.6Hz*, 2H), 1.68-1.52(m, 6H), 1.58(s, 9H) ppm.

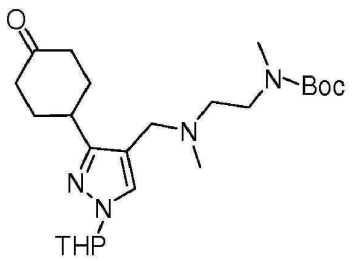
[2343] **단계 5: N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**



[2344]

[2345] 1ℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]덱-7-엔-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(15 g, 30.57 mmol, 1.00 당량), THF (500 ㎖) 및 10% Pd(OH)2/C(9 g)를 넣었다. 이로부터 생성된 혼합물을 수소 대기 3기압하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 여과한 다음, 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 11.5 g(76%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3) : 7.41(s, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.11-3.95(m, 5H), 3.70-3.62(m, 1H), 3.36(br, 4H), 2.83(s, 3H), 2.74-2.66(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.04-1.82(m, 10H), 1.68-1.52(m, 6H), 1.48(s, 9H) ppm.

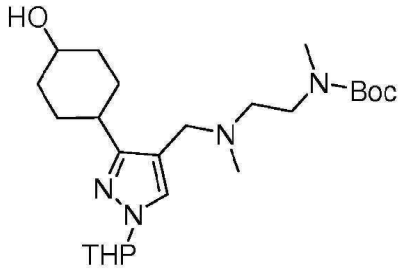
[2346] **단계 6: 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([[1-(옥산-2-일)-3-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]메틸])아미노]에틸]**



[2347]

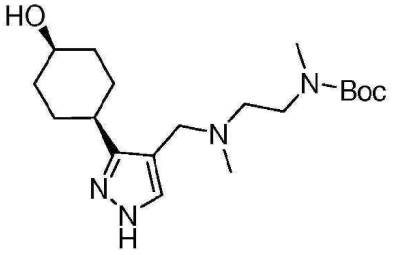
[2348] 250 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(3-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(13.5 g, 27.40 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(130 ㎖) 및 $FeCl_3$-$6H_2O$(26 g, 96.30 mmol, 3.51 당량)를 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(200 ㎖)으로 추출하였다. 유기상을 염수(3×100 ㎖), 중탄산나트륨(sat.aq.)(3×100 ㎖), 그리고 다시 염수(3×100 ㎖)로 연속 세정하였다. 이 혼합물을 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄 사용(구배: 1에서 5% MeOH))로 정제한 결과, 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([[1-(옥산-2-일)-3-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]메틸])아미노]에틸] 7.5 g(61%)이 황색 오일로서 제조되었다.

[2349] **단계 7: N-메틸카르밤산 (R/S) N-[2-([[3-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸]**

[2350] 

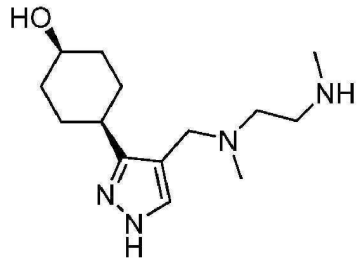
[2351] 0℃에서 메탄올(5 ㎖) 중 카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-메틸-N-[2-[메틸([[1-(옥산-2-일)-3-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]메틸])아미노]에틸](500mg, 1.11 mmol)의 교반된 용액에 $NaBH_4$(85mg, 2.24 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여기에 NH_4Cl(sat. aq.) 5 ㎖를 첨가하여 이 혼합물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축한 결과, N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸] 380mg (76%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.41 (s, 1H), 5.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.84(s, 3H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09-1.82 (m, 6H), 1.74-1.52 (m, 7H), 1.51-1.29 (m, 13H) ppm.

[2352] **단계 8: 에틸(메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)**

[2353] 

[2354] 메탄올(30 ㎖) 중 N-메틸카르밤산 (R/S) tert-부틸 N-[2-([[3-(4-하이드록시사이클로헥실)-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸](메틸)아미노)에틸](380mg, 0.84 mmol, 1.00 당량) 용액을 수성 염화수소산(12N, 0.06 ㎖)으로 처리한 다음, 이를 실온에서 밤새도록 교반하였다. 암모니아를 사용하여 상기 용액의 pH를 7~8로 맞추고, 이 혼합물을 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 다음과 같은 조건에 따라서 역상 HPLC로 정제하였다: 컬럼, 선파이어 C18, 19×150 ㎜, 5 ㎛; 이동상 A: 물/0.05% 수산화암모늄; 이동상 B: ACN; 유속: 30 ㎖/분; 구배: 5% B에서 55% B(10 분내); 검출기: 254nm. 이로부터 에틸(메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)의 시스-이성체 30mg[LCMS (방법 D, ESI): RT= 1.12 min, m/z= 367.0 $[M+H]^+$]과 에틸(메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)의 트랜스-이성체 130mg이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

[2355] 단계 9: 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올(화합물 217)

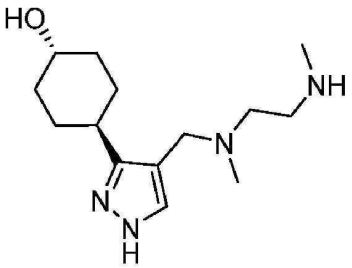


[2356]

[2357] 디클로로메탄(2 mℓ) 중 에틸(메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-((1S,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)(30mg, 0.08 mmol, 1.00 당량) 용액을 트리플루오로아세트산(2 mℓ)으로 처리한 다음, 이를 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축한 결과, 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올 28.6mg(71%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ7.70 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.70-4.00 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.82-2.66 (m, 7H), 1.86-1.52 (m, 8H) ppm. LCMS (방법 A6, ESI): RT = 2.78 min, *m/z* = 267.05 $[M+H]^+$

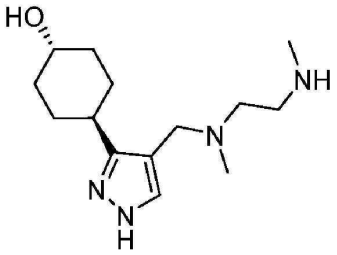
[2358] <u>화합물 227</u>

[2359] 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올



[2360]

[2361] 단계 1: 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올(화합물 227)

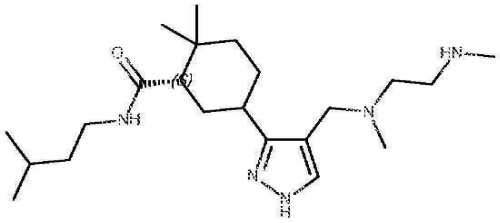


[2362]

[2363] 디클로로메탄(2 mℓ) 중 에틸(메틸)카르밤산 tert-부틸 2-(((3-((1R,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)아미노)(130mg, 0.35 mmol, 1.00 당량) 용액을 트리플루오로아세트산(2 mℓ)으로 처리한 다음, 이 용액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 진공하에 농축한 결과, 트리플루오로아세트산 4-[4-([메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸)-1*H*-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-올 120.9mg(69%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ7.70 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, 7H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 2H) ppm. LCMS (방법 A6, ESI): RT = 2.83 min, *m/z* = 267.1 $[M+H]^+$

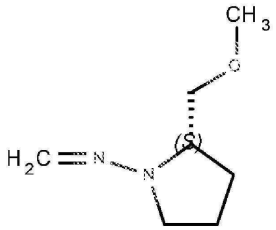
[2364] <u>화합물 263</u>

[2365] (1*S*)-2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-N-(3-메틸부틸)사이클로헥산-1-카르복사미드



[2366]

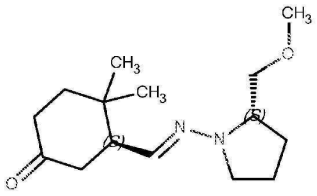
[2367] 단계 1: (2*S*)-2-(메톡시메틸)-N-메틸리덴피롤리딘-1-아민



[2368]

[2369] DCM(75 mℓ) 중 (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-아민(5.0 g, 38.41 mmol)의 얼음 냉각 용액에 파라포름알데히드(1.38 g, 46.09 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 RT에서 주말 내내 계속 교반하였다. 여기에 물(25 mℓ)을 첨가하였더니, 상들이 분리되었다. 수성상을 DCM으로 추출하였다(3×30 mℓ). 합하여진 유기물들을 물(20 mℓ) 및 염수(20 mℓ)로 세정한 다음, Na_2SO_4상에서 건조한 후, 여과 및 증발 건조하였다. 100 g HP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(1:99에서 4:6) 용리)에 의해 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(4.19 g, 76%)이 무색의 오일로서 제조되었다: $C_7H_{14}N_2O$에 대한 MS (ESI$^+$) *m/z* 143.0 (M+H)$^+$; HPLC 순도 100 % (체류 시간, 0.81 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ6.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (ddd, *J* = 9.9, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.83 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 1H).

[2370] 단계 2: (3S)-3-[(E)-N-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카르복시미도일]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온

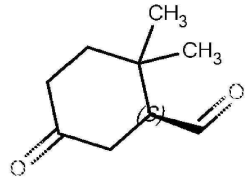


[2371]

[2372] N_2대기 하에서, 무수 THF(100 mℓ) 중 4,4-디메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(4.57 g, 36.83 mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에, 트리플루오로메탄설폰산 tert-부틸(디메틸)실릴(7.45 mℓ, 32.41 mmol) 및 미리 냉각하여 두었던(-78℃) (2S)-2-(메톡시메틸)-N-메틸리덴피롤리딘-1-아민(4.19 g, 29.47 mmol)을 연속으로 첨가하였다. 45 분 경과후, 여기에 1M 플루오르화 N,N,N-트리부틸부탄-1-암모늄(44.20 mℓ, 44.20 mmol)을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 RT로 승온한 다음, LC/MS가, 실릴에놀에테르가 전부 소모되었음을 나타낼 때까지(밤새도록) 교반하였다. 반응 혼합물을 t-부틸메틸에테르(100 mℓ)로 희석하고 나서, 물로 세정하였다(2×100 mℓ). 그 다음, 수성 물질을 t-부틸메틸에테르(100 mℓ)로 추출하였다. 합하여진 유기층들을 염수(100 mℓ)로 세정한 후, Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 여과 및 진공하에 증발시킨 결과, 어두운 갈색의 오일이 제조되었다. 340 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템 상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(1:9에서 6:4) 용리)에 의해 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(4.6 g, 59%)이 황색의 오일로서 제조되었다: $C_{15}H_{26}N_2O_2$에 대한 MS (ESI$^+$) *m/z* 266.95 (M+H)$^+$; HPLC 순도 100 % (체류 시간, 1.11 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ6.60-6.51 (m, 1H),

3.56-3.49 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 5H), 2.73 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.56-2.25 (m, 5H), 2.01-1.84 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H).

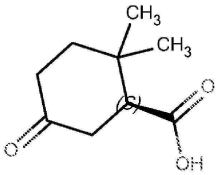
[2373] **단계 3: 3(1*S*)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산-1-카르발데히드**



[2374]

[2375] DCM(250 mℓ) 중 (3S)-3-[(*E*)-*N*-[(2*S*)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카르복시미도일]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온(13.7 g, 51.43 mmol) 용액을 -78℃로 냉각한 다음, 영구적인 녹색/청색 색상이 나타날 때까지(약 4 시간 소요) 무수 오존을 발포하고 나서, 계속하여 30 분 더 발포하였다. 20 분 동안 반응 혼합물에 질소를 주입하였다. 여기에 황화디메틸(3.9 mℓ, 62.13 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 RT에서 30 분 동안 교반한 후, 진공하에 증발시켰다. 340 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(1:9에서 7:3) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(4.02 g, 46%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ9.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

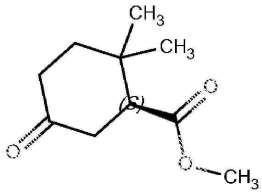
[2376] **단계 4: (1*S*)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산-1-카르복실산**



[2377]

[2378] 에테르(200 mℓ) 중 (1*S*)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산-1-카르발데히드(4.02 g, 23.46 mmol)를 -30℃로 냉각하고 나서, 이를 2M 트리옥소크롬-황산(1:1)(58.66 mℓ, 117.31 mmol 존스 시약(Jones' Reagent))으로 처리하였다. 30 분후, -30℃에서 상기 혼합물을 2 시간 더 교반하였으며, 이와 동시에 이 혼합물의 온도를 RT로 승온시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후, 1N NaOH(약 650 mℓ)로 염기화한 다음, t-부틸메틸에테르로 세정하였다(약 2×500 mℓ). 2N H_2SO_4(약 160 mℓ)를 사용하여 수성층을 산성 pH로 산성화한 후, 생성물을 EtOAc로 추출하였다(3×800 mℓ). 합하여진 유기층들을 Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 여과 및 농축후, 헵탄(약 50 mℓ)과 공증발시켰다. 100 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM(1:99에서 1:9) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물이 회백색 고체(3.04 g, 76%)로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ2.73-2.57 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

[2379] **단계 5: 1-카르복실산 메틸 (1S)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산**

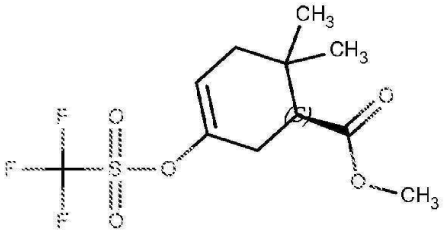


[2380]

[2381] MeI(1.22 mℓ, 19.65 mmol)를, 아세톤(45 mℓ) 중 (1S)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산-1-카르복실산(3.04 g, 17.86 mmol) 및 K_2CO_3(2.72 g, 19.65 mmol)의 현탁액에 첨가하고 나서, 60℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 그 다음, 이 현탁액을 RT로 냉각한 후, 추가의 DCM을 사용하여 여과한 다음(2×20 mℓ), 진공하에 증발시켰다. 100 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(1:9에서 1) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(2.80 g, 85%)이 무색의 오일로서 제조되었다: ^{1}H-

NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ3.69 (s, 3H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.53-2.24 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)

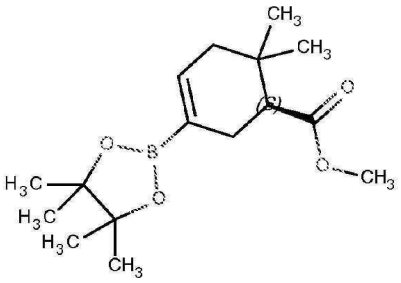
[2382] **단계 6: 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-6,6-디메틸-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)사이클로헥스-3-엔**



[2383]

[2384] 1,2-디클로로에탄(50 ㎖) 중 1-카르복실산 메틸 (1S)-2,2-디메틸-5-옥소사이클로헥산(1.7 g, 9.27 mmol)의 냉(0℃) 용액에, 2,6-디-tert-부틸피리딘(2.28 ㎖, 10.15 mmol)을 첨가한 다음, 다시 Tf_2O(1.65 ㎖, 9.79 mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 밤새도록 RT로 승온시켰다. 용매를 증발시키고 나서, 잔류물을 물(50 ㎖)과 t-부틸메틸에테르-EtOAc(120 ㎖, 약 10:1) 사이에 분배하였다. 유기층이 분리되었는데, 이를 물(25 ㎖), 포화 $NaHCO_3$(25 ㎖) 및 염수(25 ㎖)로 세정하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조한 후, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상에 흡착시킨 다음, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(0에서 1:4) 용리)로 정제한 결과, 원하던 생성물(2.1 g, 72%)이 황색 오일로서 제조되었다: ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ5.71 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

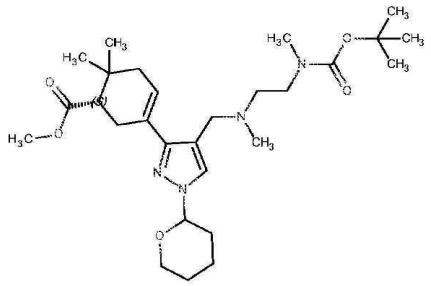
[2385] **단계 7: 1-카르복실산 메틸 (1S)-6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔**



[2386]

[2387] RT에서, 1,4-디옥산(120 ㎖) 중 1-카르복실산 메틸(1S)-6,6-디메틸-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)사이클로헥스-3-엔(2.10 g, 6.64 mmol), KOAc(4.89 g, 49.80 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(2.02 g, 7.97 mmol)의 현탁액을 질소 주입하에 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물에 Pd(dppf).Cl_2 (0.04 g, 0.05 mmol)를 첨가하고 나서, 이를 3 시간 동안 90℃에서 교반하였으며, 그 다음 RT로 냉각하면서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(130 ㎖)로 희석한 후, 물(130 ㎖)로 세정하였다. 수성층을 EtOAc(130 ㎖)로 추출한 후, 합하여진 유기물들을 염수(50 ㎖)로 세정하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조한 후, 여과 및 진공하에 농축하였다. 100 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(1:99에서 3:7) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(1.62 g, 83%)이 백색 고체로서 제조되었다: ^{1}H-NMR (250 MHz, 클로로포름-*d*) δ6.59-6.39 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.25 (s, 12H), 0.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H).

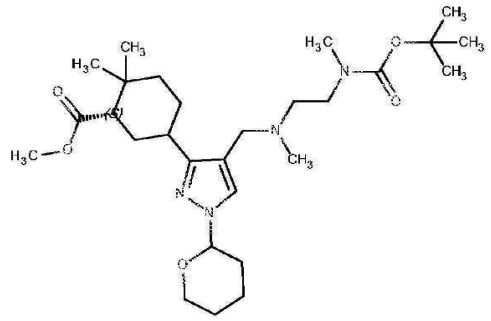
[2388] **단계 8: 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-3-(4-{[(2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)-6,6-디메틸사이클로헥스-3-엔**



[2389]

[2390] RT에서 10 분 동안 N_2 주입이 이루어지는 가운데, 1,4-디옥산(100 mℓ) 및 물(10 mℓ) 중 1-카르복실산 메틸(1*S*)-6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔(1.62 g, 5.51 mmol), N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸](2.63 g, 5.51 mmol), K_2CO_3(2.30 g, 16.63 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM(0.45 g, 0.55 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 이후, 이 현탁액을 90℃로 가열하고 나서, N_2 하에 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각한 후, 증발 건조하였다. 잔류물에 MeOH를 첨가한 후(2×20 mℓ), 진공하에 증발 건조하였다. 100 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(THF:헵탄(1:99에서 12:88) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(1.89 g, 57%)이 황갈색 오일로서 제조되었다: $C_{28}H_{46}N_4O_5$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 519.10 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 86 % (체류 시간 1.14 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ7.56-7.38 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.45-3.22 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.57-2.39 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16-1.95 (m, 5H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.03 (m, 6H).

[2391] **단계 9: 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-5-(4-{[(2-{[(*tert*-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)-2,2-디메틸사이클로헥산**

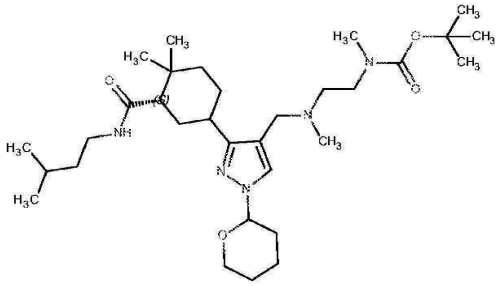


[2392]

[2393] 10% Pd-C(189mg)를, EtOH(30 mℓ) 중 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-3-(4-{[(2-{[(tert-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-(옥산-2-일)-1*H*-피라졸-3-일)-6,6-디메틸사이클로헥스-3-엔(1.89mg,3.13 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 수소 대기하에 3 시간 동안 교반하였다. 여기에 10% Pd-C 189mg를 더 첨가한 후, 밤새도록 반응을 지속시켰다. 밤새도록 교반한 후, 여기에 10% Pd-C 189mg를 더 첨가하고 나서, 반응을 3 시간 동안 지속시켰다. 그 다음, 이 반응물을 여과하고 나서, 다시 10% Pd-C(190mg) 및 수소로 4 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음, 주말 내내 방치하여 두었다. 이후, 반응 혼합물을 10% Pd-C(0.5 g)와 수소로 48 시간 더 처리한 다음, 셀라이트를 통과시켜 여과한 후, 증발 건조하였다. 100 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(THF:헵탄(1:9에서 1) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(1.11 g, 68%)이 무색의 오일로서 제조되었다: $C_{28}H_{48}N_4O_5$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 521.30 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 95 % (체류 시간, 1.07 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ7.41 (s, 1H), 5.28 (dt, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 31.3 Hz, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (ddt, *J* = 12.5, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H)

[2394] **단계 10: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3S)-4,4-디메틸-3-[(3-메틸부틸)카르바모일]사이클로헥실]-1-**

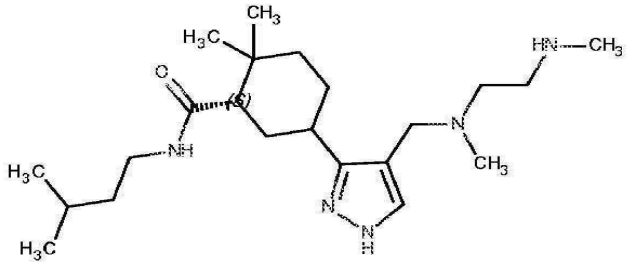
(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}



[2395]

[2396] 밀봉된 튜브 내에서, 톨루엔(230㎕, 0.46 mmol) 중 2M Me_3Al 용액에, 톨루엔(1 ㎖) 중 3-메틸부탄-1-아민(53.5 ㎕, 0.46 mmol) 용액을 첨가하였다. 5 분 경과후, 여기에 톨루엔(3 ㎖) 중 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-5-(4-{[(2-{[(tert-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸사이클로헥산(200mg, 0.0.38 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고 나서, 110℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각한 후, 여기에 MeOH(25 ㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 RT에서 교반한 다음, 셀라이트(약 5 g)로 여과하고, 여과 패드를 MeOH(10 ㎖)로 세정하였다. 여과물을 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카겔(2 ㎖) 상에 흡착시켰다. 10 g HP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(THF:헵탄(1:9에서 1) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(160mg, 72%)이 무색의 오일로서 제조되었다: $C_{32}H_{57}N_5O_4$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 576.3 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 100 % (체류 시간, 1.14 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ7.57-7.34 (m, 1H), 5.84-5.39 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.77-2.36 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 5H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.52-1.42 (m, 9H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 6H).

[2397] **단계 11: (1*S*)-2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]-N-(3-메틸부틸)사이클로헥산-1-카르복사미드(화합물 263)**

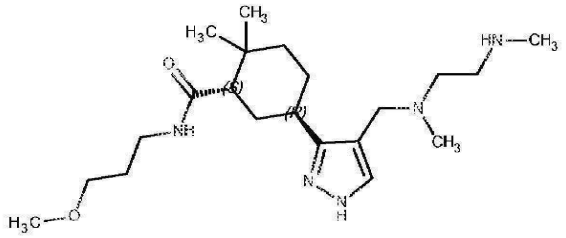


[2398]

[2399] 0℃에서 6N HCl(2 ㎖)을, 1,4-디옥산(1 ㎖) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-4,4-디메틸-3-[(3-메틸부틸)카르바모일]사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}(160mg, 0.28 mmol) 용액에 첨가한 다음, 이를 5 분 동안 교반하였다. 이후, RT에서 18 시간 동안 계속해서 교반한 다음, 진공하에 증발시켰다. 잔류물에 MeOH(10 ㎖)를 첨가한 다음, 다시 증발 건조하였다. 잔류물에 MeOH(5 ㎖)를 첨가한 다음, 이 용액을 이솔루트 SCX 2 카트리지(2 g)를 통과시킨 후, MeOH를 용리하였다(2×5 ㎖). 생성물을 MeOH(15 ㎖) 중 7N NH_3와 함께 용리하였다. 그 다음, 이를 증발 건조한 결과, 원하던 생성물 90mg(83%, 시스:트랜스 8:1 혼합물)이 무색의 유리로서 제조되었다: $C_{22}H_{41}N_5O$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 392.2 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 100 % (체류 시간, 2.47 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ7.43 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.07 (q, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 18.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

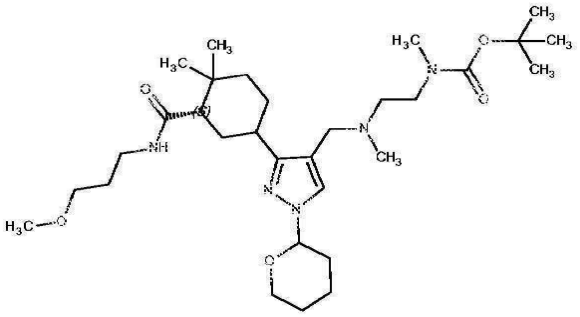
[2400] <u>화합물 271</u>

[2401] (1S,5R)-N-(3-메톡시프로필)-2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-카르복사미드



[2402]

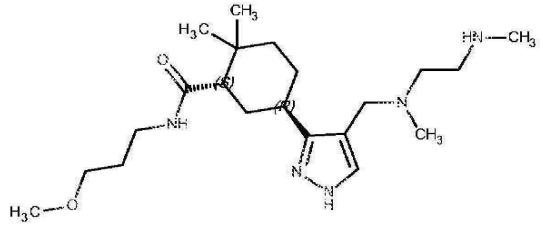
[2403] 단계 1: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3S)-3-[(3-메톡시프로필)카르바모일]-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}



[2404]

[2405] 밀봉된 튜브 내에서, 톨루엔(230㎕, 0.46 mmol) 중 2M Me_3Al 용액에, 톨루엔(1 ㎖) 중 3-메톡시프로필아민(47.0 ㎕, 0.46 mmol) 용액을 첨가하였다. 5 분 경과후, 여기에 톨루엔(3 ㎖) 중 1-카르복실산 메틸 (1*S*)-5-(4-{[(2-{[(tert-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}에틸)(메틸)아미노]메틸}-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸사이클로헥산(200mg, 0.38 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고 나서, 110℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응물을 RT로 냉각한 후, 여기에 MeOH(25 ㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 RT에서 교반한 다음, 셀라이트(약 5 g)로 여과하고, 여과 패드를 MeOH(10 ㎖)로 세정하였다. 여과물을 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(2 ㎖) 상에 흡착시켰다. 25 g KP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(THF:헵탄(1:9에서 1) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(130mg, 58%)이 무색의 유리로서 제조되었다: $C_{31}H_{55}N_5O_5$에 대한 MS (ESI+) *m/z* 578.35 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 100 % (체류 시간, 1.11 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ7.67-7.30 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.39-3.20 (m, 8H), 3.02-2.77 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.10-1.96 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.06-1.01 (m, 3H).

[2406] 단계 2: (1S,5R)-N-(3-메톡시프로필)-2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-카르복사미드 (화합물 271)



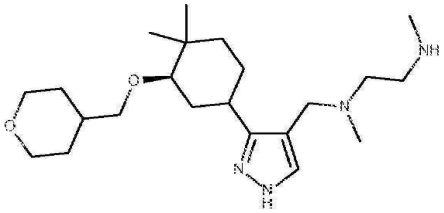
[2407]

[2408] 0℃에서 1,4-디옥산(1 ㎖) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3S)-3-[(3-메톡시프로필)카르바모일]-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}(130mg, 0.23 mmol) 용액에 6N HCl(2 ㎖)을 첨가한 다음, 5 분 동안 교반하였다. 이후에는 RT에서 18 시간 동안 계속 교반한 후, 진공하에 증발시켰다. 잔류물에 MeOH(10 ㎖)를 첨가한 후, 다시 증발 건조하였다. 잔류물에 MeOH(5 ㎖)를 첨가한 후, 이

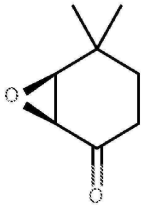
용액을 이솔루트 SCX 2 카트리지(2 g)를 통과시킨 후, MeOH를 용리하였다(2×5 mℓ). 생성물을 MeOH(15 mℓ) 중 7N NH_3와 함께 용리하였다. 그 다음, 이를 증발 건조한 결과, 원하던 생성물 69mg(78%)이 무색의 유리로서 제조되었다. 부분 입체 이성체들을 고 pH 조건하에서 예비 HPLC로 분리한 결과, 원하던 생성물 3mg이 제조되었다: $C_{21}H_{39}N_5O_2$에 대한 MS (ESI+) m/z 394.5 $(M+H)^+$.; HPLC 순도 91 % (체류 시간, 1.00 분); ^{1}H-NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ7.43 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63-2.50 (m, 5H), 2.20 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 5H), 1.38-1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) (+(1S,5S)-N-(3-메톡시프로필)-2,2-디메틸-5-[4-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-피라졸-3-일]사이클로헥산-1-카르복사미드 51mg).

[2409] <u>화합물 273</u>

[2410] **({3-[(3R)-4,4-디메틸-3-(옥산-4-일메톡시) 사이클로헥실]-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민**

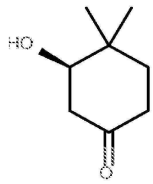
[2411] 

[2412] **단계 1: (1*S*,6*S*)-5,5-디메틸-7-옥사비사이클로[4.1.0]헵탄-2-온**

[2413] 

[2414] (1*S*,2*S*)-1,2-디페닐에탄-1,2-디아민(3.42 g, 16.11 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1.2 mℓ, 16.11 mmol)을 1,4-디옥산(150 mℓ) 중에 용해하였다. 이 용액을 30 분 동안 교반한 다음, 여기에 4,4-디메틸사이클로헥스-2-엔-1-온 (10 g, 80.53 mmol) 및 과산화수소(물 중 35%, 10.58 mℓ, 120.79 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 교반하고 나서, 72 시간 동안 50℃로 가열한 후, NH_4Cl(포화, 100 mℓ)로 반응물을 급랭하였다. 이 용액을 DCM으로 추출하였다(4×100 mℓ). 합하여진 유기 추출물들을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 증발 건조한 결과, 원하던 물질 12.5 g(1,4-디옥산 약 10%(w/w) 포함)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (250 MHz, 클로로포름-d) δ3.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 18.8, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 18.7, 11.5, 6.9 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 12.5, 11.5, 6.5 Hz, 1H), 1.35 (dtd, J = 9.9, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). Rf = 0.30 (DCM 중 MeOH 중 3 % 7 N NH_3).

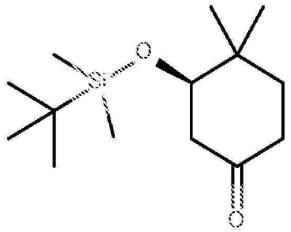
[2415] **단계 2: (3R)-3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온**

[2416] 

[2417] RT 및 질소 대기하에 리튬(1.63 g, 235 mmol)을 무수 THF(600 mℓ) 중 나프탈렌(40 g, 314 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 용액은 신속하게 짙은 녹색으로 바뀌었는데, 리튬이 완전히 용해될 때까지(약 5 시간) 상기 반응물을 RT에서 교반하였다. 상기 용액을 -78℃로 냉각한 후, 여기에 무수 THF(300 mℓ) 중 (1S,6S)-5,5-디메틸-7-옥사비

사이클로[4.1.0]헵탄-2-온(11 g, 78.47 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반한 후, 여기에 물(30 mℓ)을 첨가하여 급랭한 다음, 다시 반응물을 RT로 승온하였다. 여기에 물 300 mℓ를 더 첨가하고 나서, 용액을 Et_2O로 추출하였다(2×500 mℓ). 합하여진 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조한 후, 다시 증발 건조하였다. 잔류물을 바이오티지(SNAP 340 g, 용리액; 헵탄/EtOAc/NEt_3 90/10/1에서 10/90/1)로 정제한 결과, 표제 화합물 5.81 g(52%)이 오렌지색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.77-3.62 (m, 1H), 2.64 (ddd, J = 14.9, 4.3, 1.0 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.13 (s, 3H),1.07 (s, 3H). Rf = 0.30 (EtOAc/헵탄/NEt_3 (6/4/0.1).

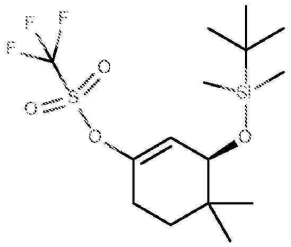
[2418] **단계 3: (3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온**



[2419]

[2420] (3*R*)-3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온(5.81 g, 40.86 mmol), tert-부틸(클로로)디메틸실란(9.24 g, 61.29 mmol) 및 1H-이미다졸(6.95 g, 102.15 mmol)을 DMF(50 mℓ) 중에 용해하였다. 반응물을 RT에서 밤새도록 교반하였으며; 이때 TLC에 의해 출발 물질의 부재를 확인하였다. 염화암모늄 포화 수용액(30 mℓ)으로 반응물을 급랭하였으며, EtOAc로 추출하였는데(3×30 mℓ); 합하여진 유기층들을 물(30 mℓ)로 세정한 후, Na_2SO_4상에서 건조하고 나서, 증발시켰으며, 또한 톨루엔과 공증발시켜(4×50 mℓ) 건조한 결과, 표제 화합물 8.4 g(80%)이 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ3.64 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (d, J = 6.0 Hz, 6H). Rf = 0.53 (헵탄/EtOAc 85/15).

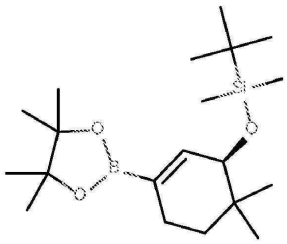
[2421] **단계 4: 트리플루오로메탄설폰산 (3*R*)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일**



[2422]

[2423] 무수 THF(250 mℓ) 중에 (3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴옥시]-4,4-디메틸사이클로헥산-1-온(3 g, 11.7 mmol)을 용해하였다. 이 용액을 -78℃로 냉각하고 나서, 여기에 1M 리튬 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔-2-이드(23.4 mℓ)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 45 분 동안 교반한 다음, 무수 THF(60 mℓ) 중 N-(5-클로로피리딘-2-일)-1,1,1-트리플루오로-N-[(트리플루오로메틸)설포닐]메탄설폰아미드(8.59 g, 21.88 mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 RT로 승온하고 나서, 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(포화, 100 mℓ)로 급랭한 후, EtOAc로 추출하였다(3×100 mℓ). 합하여진 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 증발 건조하였으며, 잔류물을 바이오티지(SNAP HP 100 g, 용리액; 헵탄/EtOAc 100/0에서 90/10)로 정제한 결과, 표제 화합물 3.1 g(61%)이 이성체들의 1:1 혼합물로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ5.74-5.52 (m, 1H), 3.57 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 17.3, 2.2 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.13 (ddt, J = 17.6, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 17.5, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 0.96-0.84 (m, 15H), 0.06 (d, J = 7.4 Hz, 6H).

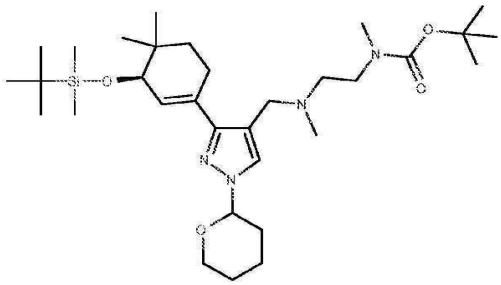
[2424] **단계 5: tert-부틸({[(1R)-6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-2-엔-1-일]옥시})디메틸실란**



[2425]

[2426] 1,4-디옥산(100 ㎖) 중 트리플루오로메탄설폰산 (3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일(90%, 3.11 g, 7.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란(2.74 g, 10.81 mmol) 및 아세트산칼륨(3.15 ㎖, 50.43 mmol) 현탁액에 N_2를 10 분 동안 주입하여 탈기하였으며, 이와 동시에 RT에서 교반하여 주었다. 이 현탁액에 비스[3-(디페닐포스파닐)사이클로펜타-2,4-디엔-1-일]철; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐(0.59 g, 0.72 mmol)을 첨가하고 나서, 90℃에서 3.5 시간 동안 교반한 다음, 밤새도록 RT로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 ㎖)와 물(50 ㎖)로 희석하였다. 유기층이 분리되었으며, 수성층을 EtOAc로 추출하였다(3×50 ㎖). 합하여진 유기층들을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 여과하고 나서, 진공하에 증발시켰다. 100 g HP-Sil SNAP 카트리지가 사용되는 바이오티지 이솔레라 시스템상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헵탄(0에서 5:95) 용리)로 정제를 수행한 결과, 원하던 생성물(2.02 g, 76%)이 오렌지색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ6.50-6.12 (m, 1H), 3.90-3.41 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.25 (d, J = 3.2 Hz, 12H), 0.95-0.80 (m, 15H), 0.11--0.01 (m, 6H).

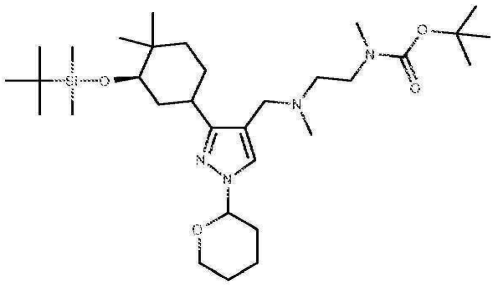
[2427] **단계 6: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}**



[2428]

[2429] tert-부틸({[(1R)-6,6-디메틸-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-2-엔-1-일]옥시})디메틸실란(2 g, 5.46 mmol), N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-[2-({[3-요오도-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}(메틸)아미노)에틸](2.61 g, 5.46 mmol) 및 탄산칼륨(2.26 g, 16.37 mmol)을 1,4-디옥산/물(240 ㎖, 7/1)에 현탁하였다. 용액을 질소로 10 분 동안 탈기한 다음, 여기에 Pd(dppf)Cl_2(0.45 g, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃로 가열하였다. 하룻밤 지난후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 바이오티지(SNAP HP 100 g, 용리액; 헵탄/EtOAc(+1% NEt_3) 95/5에서 60/40)로 정제한 결과, 표제 화합물 2.5 g이 황색 오일로서 제조되었다(62%; 80% 순도). ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.61-7.36 (m, 1H), 6.14-5.72 (m, 1H), 5.43-5.23 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 1H), 3.51-3.19 (m, 5H), 2.99-2.62 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 6H), 1.51-1.37 (m, 9H), 1.00-0.79 (m, 18H), 0.13--0.03 (m, 6H). Rf = 0.29 (EtOAc/헵탄 7/3 +1%NEt_3).

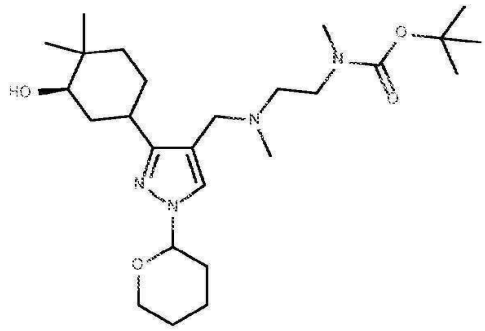
[2430] **단계 7: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}**



[2431]

[2432] EtOH(10 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}(80%, 1 g, 1.35 mmol) 용액을 (질소) 퍼징된 EtOH(20 mℓ) 중 레이니-니켈(Raney-Nickel) 촉매(2.5 mℓ)의 현탁액에 조심스럽게 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 질소(3회) 및 수소(2회)로 퍼징한 후, RT 및 수소 대기하에 방치하여 두었다. 하룻밤 지낸 후, 분취액을 분석해 본 결과 출발 물질이 소량 확인되었다. 여기에 촉매 7.5 mℓ를 더 첨가하고 나서, 반응물을 수소 대기하에 6 시간 동안 계속해서 교반한 다음, LCMS 분석해본 결과 원하던 생성물이 완전히 전환되었음이 확인되었다. 이 용액을 셀라이트를 통과시켜 여과하였으며, 여과 패드를 EtOAc(150 mℓ)로 세정하였다. 여과물을 감압하에서 증발시키고 나서, 톨루엔과 공증발시킨 결과, 표제 화합물 870mg(92%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (250 MHz, 크롤로포름-*d*) δ7.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.41-5.17 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 2.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 5H), 2.68 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.36 (m, 13H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.06-0.79 (m, 15H), 0.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

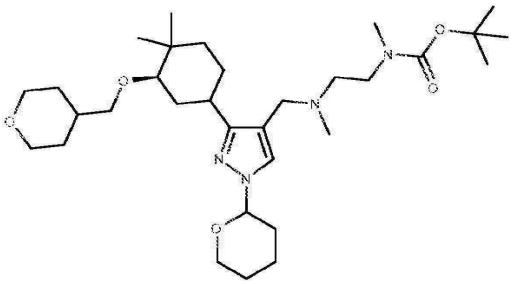
[2433] **단계 8: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}**



[2434]

[2435] N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}(85%, 870mg,1.25 mmol)을, THF(12 mℓ) 중 1M TBAF에 용해하였다. 반응물을 60℃로 가열하고 나서, 밤새도록 교반하였다. 여기에 물(10 mℓ)을 첨가하여 반응물을 급랭하고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×20 mℓ). 합하여진 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 다시 증발 건조하였다. 잔류물을 바이오티지(SNAP 50 g, 용리액 DCM/MeOH 100/0에서 90/10)로 정제한 결과, 표제 화합물 450mg(60%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (250 MHz, 클로로포름-d) δ7.53-7.31 (m, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 3.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 9H), 2.89 (dd, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 13.1 Hz, 9H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (d, J = 20.2 Hz, 4H), 1.77-1.47 (m, 8H), 1.37 (d, J = 7.5 Hz, 26H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.04-0.83 (m, 8H). Rf = 0.14 (DCM/MeOH 95/5).

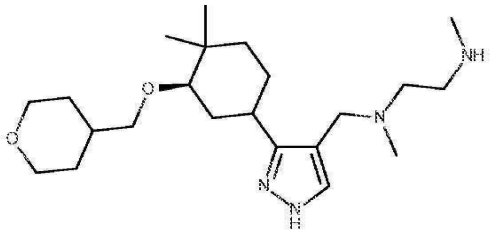
[2436] **단계 9: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-4,4-디메틸-3-(옥산-4-일메톡시)사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}**



[2437]

[2438] 칼륨 헥사메틸디실라지드(3.44 mℓ, THF 중 0.91M) 및 18-크라운-6(17mg, 0.06 mmol)을, 무수 톨루엔(10 mℓ) 중 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-3-하이드록시-4,4-디메틸사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸) (메틸)아미노]에틸}(300mg, 0.63 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 반응물을 RT에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여기에 4-(브로모메틸)테트라하이드로-2H-피란(250㎕, 1.88 mmol)을 첨가하였으며, 이 용액을 70℃로 가열하면서 LCMS로 모니터하였다. 16 시간, 24 시간, 48 시간 및 72 시간 경과후 칼륨 헥사메틸디실라지드 추가 분취액(1.5 mℓ, THF 중 0.91M) 및 4-(브로모메틸)테트라하이드로-2H-피란 추가 분취액(100㎕, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 1주일후 반응을 중지시켰다. 상기 용액을 물(25 mℓ)로 세정하고 나서, EtOAc로 추출하였다(3×30 mℓ). 합하여진 유기 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조한 다음, 다시 증발 건조하였다. 미정제 잔류물을 저 pH 예비 HPLC로 정제하였으며(3회 주입); 생성물 증량 분획들을 합한 결과(톨루엔과 공증발), 원하던 알킬화 생성물 7mg (2%)이 제조되었다. 출발 물질 60mg도 회수되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ7.89-7.43 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.15-3.86 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.61-3.31 (m, 7H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.97-2.71 (m, 5H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.48-2.22 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.89-1.18 (m, 21H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LC-MS: 1.24 min(2.5 분 LC-MS 방법), m/z= 577.35.

[2439] **단계 10: ({3-[(3*R*)-4,4-디메틸-3-(옥산-4-일메톡시)사이클로헥실]-1*H*-피라졸-4-일}메틸)(메틸)[2-(메틸아미노)에틸]아민 (화합물 273)**

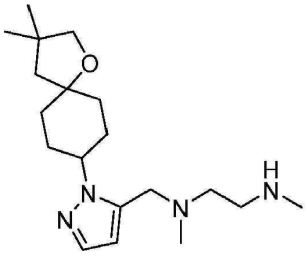


[2440]

[2441] 1,4-디옥산(2 mℓ) 중에 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-{2-[({3-[(3R)-4,4-디메틸-3-(옥산-4-일메톡시)사이클로헥실]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸-4-일}메틸)(메틸)아미노]에틸}(7mg, 0.01 mmol)을 용해한 다음, 여기에 HCl(6N, 1 mℓ)을 첨가하였다. 2 시간 동안 이 용액을 RT에서 교반한 후, 용매를 감압하에 제거한 결과, 표제 화합물 4mg (84%)이 제조되었다. ^{1}H-NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ8.44 (s, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 3.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.84-3.57 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.93 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.87-1.48 (m, 8H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H). LC-MS: 2.47 min (7 분 방법), m/z = 393.2.

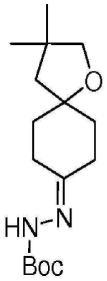
[2442] <u>화합물 274</u>

[2443] 트리플루오로아세트산 N^1-((4-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민



[2444]

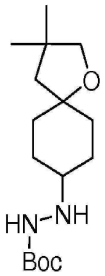
[2445] 단계 1: 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일리덴](tert-부톡시)카르보하이드라지드



[2446]

[2447] 50 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 헥산(10 mℓ), (tert-부톡시)카르보하이드라지드(2.64 g, 19.98 mmol, 1.00 당량) 및 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-온(3.65 g, 20.03 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 75℃에서 15 시간 동안 교반하고 나서, 실온으로 냉각하였다. 고체들을 여과로 수집한 결과, 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일리덴](tert-부톡시)카르보하이드라지드 4 g(67%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ9.52 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.48-2.09 (m, 4H), 1.86-1.46 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (s, 6H) ppm.

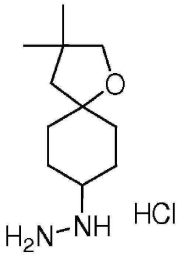
[2448] 단계 2: 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일](tert-부톡시)카르보하이드라지드



[2449]

[2450] 250 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일리덴](tert-부톡시)카르보하이드라지드(3.5 g, 11.81 mmol, 1.00 당량), 에탄올(60 mℓ) 및 10% 팔라듐/탄소(0.35 g)를 넣었다. 반응 혼합물에 수소(3atm)를 적용하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 나서, 용액을 진공하에 농축하였다. 이로부터 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일](tert-부톡시)카르보하이드라지드 3.5 g(99%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ8.15 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.79-2.56 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 14H), 1.02 (s, 6H) ppm.

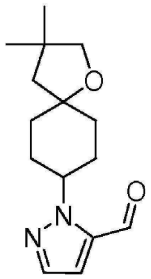
[2451] **단계 3: [3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]하이드라진 염화수소산 염**



[2452]

[2453] 100 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일](tert-부톡시)카르보하이드라지드(3.5 g, 11.73 mmol, 1.00 당량)와, 메탄올(35 ㎖) 중 포화 염화수소 기체 용액을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 15 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 이로부터 [3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]하이드라지드 염화수소산 염 2.7 g(98%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): δ3.43 (s, 2H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 4H), 1.75-1.25 (m, 6H), 1.00 (s, 6H) ppm.

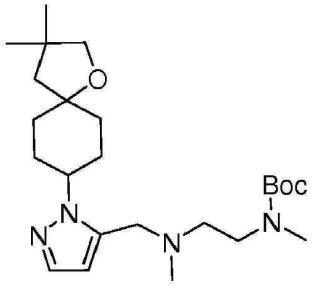
[2454] **단계 4: 1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-카르발데히드**



[2455]

[2456] 100 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 염화수소산 [3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]하이드라진(1.0 g, 4.26 mmol, 1.00 당량), [(1E)-4,4-디메톡시-3-옥소부트-1-엔-1-일]디메틸아민(740mg, 4.27 mmol, 1.00 당량) 및 메탄올(25 ㎖)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 70℃에서 15 시간 동안 교반한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 THF(10 ㎖) 및 염화수소산(1N, 15 ㎖)으로 희석한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. THF를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 아세트산에틸로 추출한 다음(3×30 ㎖), 유기층들을 합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(2:3)와 함께 실리카 겔 컬럼으로 정제하였다. 이로부터 1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-카르발데히드 250mg(22%)이 백색 고체로서 제조되었다, ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ9.85 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = *2.1 Hz*, 1H), 6.87 (d, *J* = *2.1 Hz*, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.10 (s, 6H) ppm.

[2457] **단계 5: N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸](메틸)아미노]에틸)**

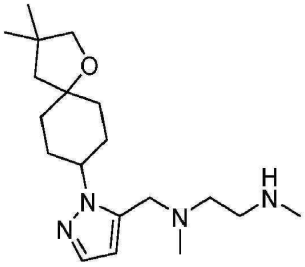


[2458]

[2459] 250 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-카르발데히드(524mg, 2.00 mmol, 1.00 당량), 카르밤

산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](590mg, 3.13 mmol, 1.57 당량) 및 $ClCH_2CH_2Cl$(50 mℓ)을 넣었다. 그 다음, 여기에 $NaBH(OAc)_3$(3.39 g, 16.00 mmol, 8.01 당량)를 회분식으로 첨가하였다(0℃). 이로부터 생성된 용액을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 여기에 Na_2CO_3(sat. aq.) 50 mℓ를 첨가하여 상기 반응물을 급랭하였다. 이로부터 생성된 용액을 아세트산에틸로 추출한 다음(3×50 mℓ), 유기층들을 합하고 나서, 무수 황산나트륨상에서 건조한후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 C18 겔 컬럼상에 CH_3CN/H_2O(4:1)와 함께 적용하였다. 이로부터 N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸](메틸)아미노]에틸) 650mg(75%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다.

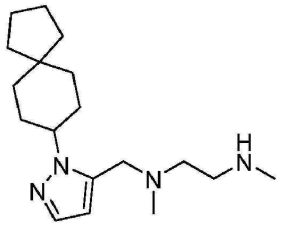
[2460] **단계 6: N^1-((4-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민 트리플루오로아세트산(화합물 274)**

[2461] 

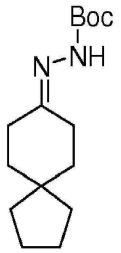
[2462] 50 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에, N-메틸카르밤산 tert-부틸 N-(2-[[(1-[3,3-디메틸-1-옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸](메틸)아미노]에틸)(600mg, 1.38 mmol, 1.00 당량)과, 메탄올(6 mℓ) 중 포화 염화수소 기체 용액을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 미정제 생성물을 다음과 같은 조건(Prep-HPLC-025)에 따라서 예비 HPLC로 정제하였다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 mm; 이동상, 10 mmol TFA 및 MeCN 포함 물(MeCN 5.0에서 21.0%(6 분 이내)에서 21.0%(7 분 이내); 검출기, UV 254/220nm. 이로부터 N^1-((4-(4-플루오로페닐)이속사졸-5-일)메틸)-N^1-메틸에탄-1,2-디아민 트리플루오로아세트산 염 550mg(71%)이 무색의 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.32-4.15 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.77-1.45 (m, 6H), 0.98 (s, 6H) ppm. LCMS (방법 A, ESI): RT = 4.73 min, m/z = 335 $[M+H]^+$

[2463] <u>화합물 275</u>

[2464] **트리프루오로아세트산 메틸[2-(메틸아미노)에틸][(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-일)메틸]아민**

[2465] 

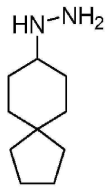
[2466] 단계 1: 스피로[4.5]데칸-8-일리덴(tert-부톡시)카르보하이드라지드



[2467]

[2468] 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 스피로[4.5]데칸-8-온(1.52 g, 9.98 mmol, 1.00 당량), (tert-부톡시)카르보하이드라지드(1.32 g, 9.99 mmol, 1.00 당량) 및 헥산(20 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 75℃에서 12 시간 동안 교반하고 나서, 실온으로 냉각한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하고(1×5 mℓ), 고체를 여과로 수집한 결과, 스피로[4.5]데칸-8-일리덴(tert-부톡시)카르보하이드라지드 2.13 g(80%)이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ9.49 (s, 1H), 2.29 (d, *J* = *6.3 Hz*, 2H), 2.18 (d, *J* = *6.3 Hz*, 2H), 1.67-1.32 (m, 21H) ppm.

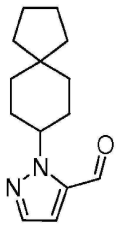
[2469] 단계 2: 염화수소산 스피로[4.5]데칸-8-일하이드라진



[2470]

[2471] 건조 질소하에 -40℃에서 테트라하이드로푸란(10 mℓ) 중 스피로[4.5]데칸-8-일리덴(tert-부톡시)카르보하이드라지드(2 g, 7.51 mmol, 1.00 당량) 용액에 보란 용액(THF 중 1M; 8.3 mℓ, 1.10 당량)을 약 20 분에 걸쳐 적가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 염화수소산(6N, 5 mℓ)을 적가 처리하였으며, 이와 동시에 교반하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 에테르로 분쇄하였으며(1×50 mℓ), 고체를 여과로 수집한 결과, (미정제) 염화수소산 스피로[4.5]데칸-8-일하이드라진 2.5 g이 백색 고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ2.94-2.80 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.45-1.45 (m, 6H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.29-1.15 (m, 2H) ppm.

[2472] 단계 3: 1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-카르발데히드

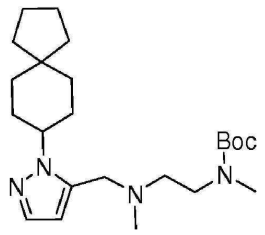


[2473]

[2474] 100 mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에 염화수소산 스피로[4.5]데칸-8-일하이드라진(1.64 g, 8.01 mmol, 1.00 당량), [(1E)-4,4-디메톡시-3-옥소부트-1-엔-1-일]디메틸아민(2.08 g, 12.01 mmol, 1.50 당량) 및 메탄올(40 mℓ)을 넣었다. 이로부터 생성된 용액을 75℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하고 나서, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 염화수소산(6N) 10 mℓ와 THF 30 mℓ로 희석한 다음, 이로부터 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이로부터 생성된 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고(3×50 mℓ), 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:10) 사용)로 정제한 결과, 1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-카르발데히드 160mg(9%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ9.86 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = *1.8 Hz*, 1H), 6.89 (d, *J* =*1.8 Hz*, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.35 (m,

12H) ppm.

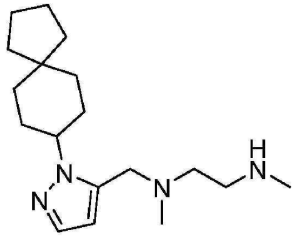
[2475] **단계 4: 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-(2-[메틸[(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노]에틸)**



[2476]

[2477] DCE(20 ㎖) 중 1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-카르발데히드(210mg, 0.90 mmol, 1.00 당량) 및 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸](340mg, 1.81 mmol, 2.00 당량) 용액에 $NaBH(OAc)_3$(1.54 g, 7.26 mmol, 8.04 당량)를 일부씩 첨가하였다. 이로부터 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 탄산나트륨(sat. aq.) 20 ㎖로 이 용액을 급랭하였다. 유기층을 수집한 후, 수성층을 아세트산에틸로 추출하고 나서(2×20 ㎖), 유기층들을 합하였다. 합하여진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 아세트산에틸/석유 에테르(1:1) 사용)로 정제한 결과, 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-(2-[메틸[(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노]에틸) 240mg(66%)이 밝은 황색 오일로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7.44 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 6H) , 1.51-1.32 (m, 15H) ppm.

[2478] **단계 5: 트리플루오로아세트산 메틸[2-(메틸아미노)에틸][(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-일)메틸]아민 (화합물 275)**



[2479]

[2480] 50 ㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 카르밤산 tert-부틸 N-메틸-N-(2-[메틸[(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1H-피라졸-5-일)메틸]아미노]에틸)(210mg, 0.52 mmol, 1.00 당량)을 넣은 다음, 이를 1,4-디옥산(10 ㎖) 중 포화 염화수소 기체 용액에 용해하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 이로부터 생성된 침전물을 여과로 수집하였다. 미정제 생성물을 다음과 같은 조건(Prep-HPLC-025)에 따라서 예비 HPLC로 정제하였다: 컬럼, X브릿지 실드 RP18 OBD 컬럼, 5 ㎛, 19×150 ㎜; 이동상, 10 mmol TFA 및 MeCN 포함 물(MeCN 5.0에서 36.0%(10 분 이내); 검출기, UV 254/220㎚. 이로부터 트리플루오로아세트산 메틸[2-(메틸아미노)에틸][(1-[스피로[4.5]데칸-8-일]-1*H*-피라졸-5-일)메틸]아민 200mg(72%)이 백색 반고체로서 제조되었다. ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O): d 7.58 (d, *J = 2.1 Hz,* 1H), 6.50 (d, *J = 2.1 Hz*, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.61-3.36 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 2H) , 1.74-1.57 (m, 2H) , 1.57-1.20 (m, 12H). LCMS (방법 A, ESI): RT = 1.09 min, m/z = 305.4 $[M+1]^+$.

[2482] *생물학적 방법들*

[2483] **PRMT1 생화학 분석법**

[2484] **일반 재료들**

[2485] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 비사인(Bicine), 트윈20(Tween20), 설폭시화디메틸(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG) 및 염화수소산 나트륨 및 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 용액(TCEP)을 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 가능한한 최고 수준의 순도를 가지는 것들로 구입하였다. ^{3}H-SAM(비활성 80 Ci/

mmol)을 아메리칸 라디오라벨드 케미컬스(American Radiolabeled Chemicals)로부터 구입하였다. 384웰 스트렙타비딘 플래시 평판을 퍼킨엘머(PerkinElmer)로부터 구입하였다.

[2486] **기질.** 인간 히스톤 H4 잔기(36번 내지 50번)를 대표하는 펩티드를 N-말단 링커-친화도 태그 모티프 및 C-말단 아미드 캡(21세기 바이오케미컬스(21st Century Biochemicals))을 가지도록 합성하였다. 펩티드를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 순도 95% 초과로 정제하였으며, 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LC-MS)으로 확인하였다. 서열은 Biot-Ahx-RLARRGGVKRISGLI-아미드(서열 번호 1)이었다.

[2487] **분자 생물학:** 전장 인간 PRMT1 동형 1(NM_001536.5) 전사체 클론을, FLAG 태그를 암호화하는 5'서열(DYKDDDDK)(서열 번호 2)이 PRMT1의 Met1에 직접 측접하여 융합 포함되어 있는 HEK 293 cDNA 라이브러리로부터 증폭하였다. 증폭된 유전자를, PRMT1의 Flag 태그의 Asp에 융합되어 있는 N-말단 GST 태그 및 TEV 절단 서열(MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDENLYFQGGNS)(서열 번호 3)을 암호화하도록 변형된 pFastBacI(라이프 테크놀로지스(Life Technologies))에 서브클로닝하였다.

[2488] **단백질 발현.** 재조합 배큘로스 바이러스를 Bac-to-Bac 키트 지침(라이프 바이오테크놀로지스)에 따라서 생산하였다. 지수 생장중인 하이 파이브(High Five) 곤충 세포 배양액(1.5×10^6 세포/ ㎖)에 1:100 비율로 바이러스를 접종함으로써 단백질 과발현을 달성하였다. 감염을 27℃에서 48 시간 동안 진행하였으며, 원심 분리로 수집하고 나서, 정제용으로서 -80℃에 보관하여 두었다.

[2489] **단백질 정제.** 발현된 전장 인간 GST 태깅된 PRMT1 단백질을, 글루타치온 세파로스 수지를 50mM 인산염 완충액, 200mM NaCl, 5% 글리세롤, 5mM b-머캡토에탄올(pH7.8)(완충액 A)로 평형화한 후, 글루타치온 세파로스 친화도 크로마토그래피에 의해 세포 페이스트로부터 정제하였다. GST 태깅된 PRMT1을 50mM 트리스, 2mM 글루타치온(pH 7.8)과 함께 용리한 후, 완충액 A 중에서 투석한 다음, 1mg/ ㎖로 농축하였다. 회수된 단백질의 순도는 73%였다. 참고 문헌: Wasilko, D.J. and S.E. Lee: "TIPS: titerless infected-cells preservation and scale-up" Bioprocess J., 5 (2006), pp. 29-32.

[2490] **예측되는 번역 결과들:**

[2491] GST-태깅된 PRMT1(서열 번호 4)

[2492]
```
MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKL
TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEML
KMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKS
SKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDENLYFQGGNSDYKDDDDKMAAAEAANCIMENFVATLANGM
SLQPPLEEVSCGQAESSEKPNAEDMTSKDYYFDSYAHFGIHEEMLKDEVRTLTYRNSMFHNRHLF
KDKVVLDVGSGTGILCMFAAKAGARKVIGIECSSISDYAVKIVKANKLDHVVTIIKGKVEEVELP
VEKVDIIISEWMGYCLFYESMLNTVLYARDKWLAPDGLIFPDRATLYVTAIEDRQYKDYKIHWWE
NVYGFDMSCIKDVAIKEPLVDVVDPKQLVTNACLIKEVDIYTVKVEDLTFTSPFCLQVKRNDYVH
ALVAYFNIEFTRCHKRTGFSTSPESPYTHWKQTVFYMEDYLTVKTGEEIFGTIGMRPNAKNNRDL
DFTIDLDFKGQLCELSCSTDYRMR
```

[2493] **펩티드 기질을 대상으로 한 PRMT1 효소 분석법의 일반적 절차**

[2494] 분석들은 모두 사용 당일 제조된, 20mM 비사인(pH=7.6), 1mM TCEP, 0.005% BSG 및 0.002% 트윈 20으로 이루어진 완충액 중에서 수행되었다. 384-채널 헤드(서모 사이언티픽(Thermo Scientific))가 끼워진 플레이트메이트 플러스(Platemate Plus)를 사용하여 100% DMSO(1ul)중 화합물들을 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 평판들(그레이너(Greiner))에 찍었다. DMSO(1ul)를 11, 12, 23, 24열 A~H행에 첨가하였으며(최대 신호 대조군), 1ul의 SAH, PRMT5/MEP50의 공지된 생성물 및 억제 인자를 11, 12, 23, 24열 I~P행에 첨가하였다(최소 신호 대조군). 멀티드롭 콤비(Multidrop Combi)(서모-피셔(Thermo-Fisher))를 사용하여 PRMT1 효소를 함유하는 칵테일(40ul)을 첨가하였다. 화합물들을 PRMT1과 함께 30 분 동안 실온에서 항온 처리한 후, 여기에 SAM 및 펩티드를 함유하는 칵테일(10ul)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51ul). 성분들의 최종 농도들은 다음과 같았다: PRMT1 0.5nM, ^{3}H-SAM 200nM, 비방사성 표지 SAM 1.5uM, 펩티드 20nM, 최소 신호 대조군 웰 내 SAH 1mM, 그리고 DMSO 농도 2%. 비 방사능 표지 SAM(10ul)을 최종 농도 300uM이 되도록 첨가하여 분석들을 중지하였는데, 즉 ^{3}H-SAM 수준이, 이것의 펩티드 기질로의 혼입이 더 이상 검출될 수 없는 수준이 되도록 상기 ^{3}H-SAM을 희석하였다. 이

후, 384-웰 폴리프로필렌 평판 내 반응물 50ul을 384-웰 플래시 평판으로 옮기고 나서, 1 시간 이상 동안 바이오틴화된 펩티드들을 스트렙타비딘 표면과 결합하도록 만든 다음, 이를 바이오테크(Biotek) EL×405 평판 세정기 내에서 0.1% 트윈 20으로 1회 세정하였다. 그 다음, 평판들을 퍼킨엘머 탑카운트 평판 판독기(PerkinElmer TopCount plate reader)에 넣고 데이터를 읽어, 플래시 평판 표면에 결합되어 있는 ^{3}H-표지화 펩티드의 양을 측정하였다(분당 붕괴 횟수(dpm) 또는 대안적으로 분당 카운트수(cpm)로 표시).

[2495] **억제율% 계산**

[2496]
$$\%\,inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

[2497] 상기 식 중, dpm은 분당 붕괴 횟수를, cmpd는 분석 웰내 신호를, 그리고 min 및 max는 각각 최소 및 최대 신호 대조군을 나타낸다.

[2498] **4-매개 변수 IC50 맞춤**

[2499]
$$Y = \text{보텀} + \frac{(\text{탑} - \text{보텀})}{(1 + (\frac{X}{IC_{50}})^{\text{힐상관계수}}}$$

[2500] 상기 식 중, “탑(Top)” 및 “보텀(Bottom)”보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 각각 100 또는 0으로 고정될 수 있다. 힐 상관계수(Hill Coefficient)는 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 역시 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율%이고, X는 화합물의 농도이다.

[2501] **PRMT6 생화학 분석법**

[2502] **일반 재료들**

[2503] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 비사인, 트윈20, 설폭시화디메틸(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG) 및 부티르산 나트륨 및 염화수소산 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 용액(TCEP)을 시그마-알드리치로부터 가능한한 최고 수준의 순도를 가지는 것들로 구입하였다. ^{3}H-SAM(비활성 80 Ci/ mmol)을 아메리칸 라디오라벨드 케미컬스로부터 구입하였다. 384웰 스트렙타비딘 플래시 평판을 퍼킨엘머로부터 구입하였다.

[2504] **기질**

[2505] 인간 히스톤 H4 잔기(36번 내지 50번)를 대표하는 펩티드를 N-말단 링커-친화도 태그 모티프 및 C-말단 아미드 캡(21세기 바이오케미컬스)을 가지도록 합성하였다. 펩티드를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 순도 95% 이상으로 정제하였으며, 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LC-MS)으로 확인하였다. 서열은, 44번 위치에 모노메틸화된 리신을 포함하는 Biot-Ahx-RLARRGGVKRISGLI-아미드였다(서열 번호 5):

[2506] **분자 생물학**

[2507] 전장 인간 PRMT6(NM_018137.2) 전사체 클론을, FLAG 태그를 암호화하는 5'서열(MDYKDDDDK)(서열 번호 6)이 PRMT6의 Ser2에 직접 측접하여 융합되어 있고, 헥사 His 서열(HHHHHH)(서열 번호 17)이 Asp375에 직접 융합되어 포함되어 있는 HEK 293 cDNA 라이브러리로부터 증폭하였다. 증폭된 유전자를 pFastBacMam(비바 바이오테크(Viva Biotech))에 서브클로닝하였다.

[2508] **단백질 발현**

[2509] 재조합 배큘로스 바이러스를 Bac-to-Bac 키트 지침(라이프 바이오테크놀로지스)에 따라서 생산하였다. 8mM 부티르산나트륨의 존재하에 지수 생장중인 HEK 293F 세포 배양액(1.3×10^{6} 세포/ mℓ)에 바이러스(MOI = 10)를 접종함으로써 단백질 과발현을 달성하였다. 감염을 37℃에서 48 시간 동안 진행하였으며, 원심 분리로 수집하고 나서, 정제용으로서 -80℃에 보관하여 두었다.

[2510] **단백질 정제**

[2511] 발현된 전장 인간 Flag 및 His 태깅된 PRMT6 단백질을, NiNTA 아가로스 수지를 50mM 인산염 완충액, 300mM NaCl, 10% 글리세롤(pH7.8)(완충액 Ni-A)로 평형화한 후, NiNTA 아가로스 친화도 크로마토그래피에 의해 세포

페이스트로부터 정제하였다. 동일한 완충액 중에서 20mM 이미다졸로 컬럼을 세정하고 나서, Flag-PRMT6-His를 150mM 이미다졸과 함께 용리하였다. 풀링된 분획들을 완충액 Ni-A에 대해 투석하고, 항 Flag M2 친화도 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 동일한 완충액중에서 Flag-PRMT6-His를 FLAG 200ug/ mℓ와 함께 용리하였다. 풀링된 분획들을 20mM 트리스, 150mM NaCl, 10% 글리세롤 및 5mM b-머캡토에탄올(pH 7.8) 중에서 투석하였다. 회수된 단백질의 순도는 95%였다.

[2512] **예측되는 번역 결과들:**

[2513] Flag-PRMT6-His(서열 번호 7)

[2514]
```
MDYKDDDDKSQPKKRKLESGGGGEGGEGTEEEDGAEREAALERPRRTKRERDQLYYECYSDVSVH
EEMIADRVRTDAYRLGILRNWAALRGKTVLDVGAGTGILSIFCAQAGARRVYAVEASAIWQQARE
VVRFNGLEDRVHVLPGPVETVELPEQVDAIVSEWMGYGLLHESMLSSVLHARTKWLKEGGLLLPA
SAELFIAPISDQMLEWRLGFWSQVKQHYGVDMSCLEGFATRCLMGHSEIVVQGLSGEDVLARPQR
FAQLELSRAGLEQELEAGVGGRFRCSCYGSAPMHGFAIWFQVTFPGGESEKPLVLSTSPFHPATH
WKQALLYLNEPVQVEQDTDVSGEITLLPSRDNPRRLRVLLRYKVGDQEEKTKDFAMEDHHHHHH
```

[2515] **펩티드 기질을 대상으로 한 PRMT6 효소 분석법의 일반적 절차**

[2516] 분석들은 모두 사용 당일 제조된, 20mM 비사인(pH=7.6), 1mM TCEP, 0.005% BSG 및 0.002% 트윈 20으로 이루어진 완충액 중에서 수행되었다. 384-채널 헤드(서모 사이언티픽)가 끼워진 플레이트메이트 플러스를 사용하여 100% DMSO(1ul)중 화합물들을 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 평판들(그레이너)에 찍었다. DMSO(1ul)를 11, 12, 23, 24열 A~H행에 첨가하였으며(최대 신호 대조군), 1ul의 SAH, PRMT6의 공지된 생성물 및 억제 인자를 11, 12, 23, 24열 I~P행에 첨가하였다(최소 신호 대조군). 멀티드롭 콤비(서모-피셔)를 사용하여 PRMT6 효소를 함유하는 칵테일(40ul)을 첨가하였다. 화합물들을 PRMT6와 함께 30 분 동안 실온에서 항온 처리한 후, 여기에 SAM 및 펩티드를 함유하는 칵테일(10ul)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51ul). 성분들의 최종 농도들은 다음과 같았다: PRMT6 1nM, ^{3}H-SAM 200nM, 비방사성 표지 SAM 250nM, 펩티드 75nM, 최소 신호 대조군 웰 내 SAH 1mM, 그리고 DMSO 농도 2%. 비 방사능 표지 SAM(10ul)을 최종 농도 400uM이 되도록 첨가하여 분석들을 중지하였는데, 즉 ^{3}H-SAM 수준이, 이것의 펩티드 기질로의 혼입이 더 이상 검출될 수 없는 수준이 되도록 상기 ^{3}H-SAM을 희석하였다. 이후, 384-웰 폴리프로필렌 평판 내 반응물 50ul을 384-웰 플래시 평판으로 옮기고 나서, 1 시간 이상 동안 바이오틴화된 펩티드들을 스트렙타비딘 표면과 결합하도록 만든 다음, 이를 바이오테크 EL×405 평판 세정기 내에서 0.1% 트윈 20으로 1회 세정하였다. 그 다음, 평판들을 퍼킨엘머 탑카운트 평판 판독기에 넣고 데이터를 읽어, 플래시 평판 표면에 결합되어 있는 ^{3}H-표지화 펩티드의 양을 측정하였다(분당 붕괴 횟수(dpm) 또는 대안적으로 분당 카운트수(cpm)로 표시).

[2517] **억제율% 계산**

[2518]
$$\%\,inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

[2519] 상기 식 중, dpm은 분당 붕괴 횟수를, cmpd는 분석 웰내 신호를, 그리고 min 및 max는 각각 최소 및 최대 신호 대조군을 나타낸다.

[2520] **4-매개 변수 IC50 맞춤**

[2521]
$$Y = \text{보텀} + \frac{(\text{탑} - \text{보텀})}{(1 + (\frac{X}{IC_{50}})^{\text{힐상관계수}}}$$

[2522] 상기 식 중, “탑 ” 및 “보텀”은 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 각각 100 또는 0으로 고정될 수 있다. 힐 상관계수는 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 역시 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율%이고, X는 화합물의 농도이다.

[2523] **PRMT8 생화학 분석법**

[2524] **일반 재료들**

[2525] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 비사인, 트윈20, 설폭시화디메틸(DMSO), 소 피부 젤라

틴(BSG) 및 이소프로필-β-D-티오갈락토피라노시드(IPTG) 및 염화수소산 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 용액(TCEP)을 시그마-알드리치로부터 가능한한 최고 수준의 순도를 가지는 것들로 구입하였다. ^{3}H-SAM(비활성 80 Ci/ mmol)을 아메리칸 라디오라벨드 케미컬스로부터 구입하였다. 384웰 스트렙타비딘 플래시 평판을 퍼킨엘머로부터 구입하였다.

[2526] **기질**

[2527] 인간 히스톤 H4 잔기(31번 내지 45번)를 대표하는 펩티드를 N-말단 링커-친화도 태그 모티프 및 C-말단 아미드 캡(21세기 바이오케미컬스)을 가지도록 합성하였다. 펩티드를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 순도 95% 이상으로 정제하였으며, 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LC-MS)으로 확인하였다. 서열은 Biot-Ahx-KPAIRRLARRGGVKR-아미드였다(서열 번호 8):

[2528] **분자 생물학**

[2529] 전장 인간 PRMT8(NM_019854.4) 동형 1 전사체 클론을 HEK 293 cDNA 라이브러리로부터 증폭하고 나서, pGEX-4T-1(GE 라이프 사이언시스)에 서브클로닝하였다. 이로부터 제조된 구조체는, PRMT8의 Met1에 직접 융합되어 있는 트롬빈 절단 서열(MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSPEF)(서열 번호 9)과 N-말단 GST 태그를 암호화하였다.

[2530] **단백질 발현**

[2531] $CaCl_2$ 방법에 의해 적격화된 이.콜라이(*E. coli*(BL21(DE3) Gold, 스트라타젠(Stratagene))를 PRMT8 구조체로 형질 전환한 다음, 암피실린 선별을 진행하였다. PRMT8 발현 이.콜라이 클론을 생육하고, 16℃에서 0.3 mM IPTG로 발현 유도하여 단백질 과발현을 달성하였다. 배양액을 12 시간 동안 생육한 다음, 원심 분리로 수집하고 나서, 정제용으로서 -80℃에 보관하여 두었다.

[2532] **단백질 정제**

[2533] 발현된 전장 인간 GST 태깅된 PRMT8 단백질을, 글루타치온 세파로스 수지를 50mM 인산염 완충액, 200mM NaCl, 5% 글리세롤, 5 mM b-머캡토에탄올(pH7.8)(완충액 A)로 평형화한 후, 글루타치온 세파로스 친화도 크로마토그래피에 의해 세포 페이스트로부터 정제하였다. GST 태깅된 PRMT8를 50mM 트리스, 2mM 글루타치온(pH 7.8)과 함께 용리하였다. 풀링된 분획들을 트롬빈(10U)으로 절단하고 나서, 완충액 A 중에서 투석하였다. 절단된 단백질 샘플을 글루타치온 세파로스 컬럼상에 재로딩함으로써 GST를 제거하였으며, PRMT8을 통과 분획들중에 수집하였다. PRMT8을 세라믹 하이드록시아파타이트 크로마토그래피로 추가 정제하였다. 상기 컬럼을 50mM 인산염 완충액, 100mM NaCl, 5% 글리세롤, 5mM β-머캡토에탄올(pH 7.8)로 세정하였으며, 동일한 완충액 중에서 100mM 인산염에 의해 PRMT8을 용리하였다. 단백질을 농축하고 나서, 한외 여과에 의해 완충액을 50mM 트리스, 300mM NaCl, 10% 글리세롤, 5mM β-머캡토에탄올(pH 7.8)로 교환하였다. 회수된 단백질의 순도는 89%였다.

[2534] **예측되는 번역 결과들:**

[2535] GST-태깅된 PRMT8(서열 번호 10)

[2536]
```
MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKL
TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEML
KMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKS
SKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSPEFMGMKHSSRCLLLRRKMAENAAESTEVNSPPS
QPPQPVVPAKPVQCVHHVSTQPSCPGRGKMSKLLNPEEMTSRDYYFDSYAHFGIHEEMLKDEVRT
```

[2537]
```
LTYRNSMYHNKHVFKDKVVLDVGSGTGILSMFAAKAGAKKVFGIECSSISDYSEKIIKANHLDNI
ITIFKGKVEEVELPVEKVDIIISEWMGYCLFYESMLNTVIFARDKWLKPGGLMFPDRAALYVVAI
EDRQYKDFKIHWWENVYGFDMTCIRDVAMKEPLVDIVDPKQVVTNACLIKEVDIYTVKTEELSFT
SAFCLQIQRNDYVHALVTYFNIEFTKCHKKMGFSTAPDAPYTHWKQTVFYLEDYLTVRRGEEIYG
TISMKPNAKNVRDLDFTVDLDFKGQLCETSVSNDYKMR
```

[2538] **펩티드 기질을 대상으로 한 PRMT8 효소 분석법의 일반적 절차**

[2539] 분석들은 모두 사용 당일 제조된, 20mM 비사인(pH=7.6), 1mM TCEP, 0.005% BSG 및 0.002% 트윈 20으로 이루어진 완충액 중에서 수행되었다. 384-채널 헤드(서모 사이언티픽)가 끼워진 플레이트메이트 플러스를 사용하여

100% DMSO(1ul)중 화합물들을 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 평판들(그레이너)에 찍었다. DMSO(1ul)를 11, 12, 23, 24열 A~H행에 첨가하였으며(최대 신호 대조군), 1ul의 SAH, PRMT8의 공지된 생성물 및 억제 인자를 11, 12, 23, 24열 I~P행에 첨가하였다(최소 신호 대조군). 멀티드롭 콤비(서모-피셔)를 사용하여 PRMT8 효소를 함유하는 칵테일(40ul)을 첨가하였다. 화합물들을 PRMT8과 함께 30 분 동안 실온에서 항온 처리한 후, 여기에 ^{3}H-SAM 및 펩티드를 함유하는 칵테일(10ul)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51ul). 성분들의 최종 농도들은 다음과 같았다: PRMT8 1.5nM, ^{3}H-SAM 50nM, 비방사성 표지 SAM 550nM, 펩티드 150nM, 최소 신호 대조군 웰 내 SAH 1mM, 그리고 DMSO 농도 2%. 비 방사능 표지 SAM(10ul)을 최종 농도 400uM이 되도록 첨가하여 분석들을 중지하였는데, 즉 ^{3}H-SAM 수준이, 이것의 펩티드 기질로의 혼입이 더 이상 검출될 수 없는 수준이 되도록 상기 ^{3}H-SAM을 희석하였다. 이후, 384-웰 폴리프로필렌 평판 내 반응물 50ul을 384-웰 플래시 평판으로 옮기고 나서, 1 시간 이상 동안 바이오틴화된 펩티드들을 스트렙타비딘 표면과 결합하도록 만든 다음, 이를 바이오테크 EL×405 평판 세정기 내에서 0.1% 트윈 20으로 1회 세정하였다. 그 다음, 평판들을 퍼킨엘머 탑카운트 평판 판독기에 넣고 데이터를 읽어, 플래시 평판 표면에 결합되어 있는 ^{3}H-표지화 펩티드의 양을 측정하였다(분당 붕괴 횟수(dpm) 또는 대안적으로 분당 카운트수(cpm)로 표시).

[2540] **억제율% 계산**

[2541]
$$\%\,inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

[2542] 상기 식 중, dpm은 분당 붕괴 횟수를, cmpd는 분석 웰내 신호를, 그리고 min 및 max는 각각 최소 및 최대 신호 대조군을 나타낸다.

[2543] **4-매개 변수 IC50 맞춤**

[2544]
$$Y = \text{보텀} + \frac{(\text{탑} - \text{보텀})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)\right)^{\text{힐상관계수}}}$$

[2545] 상기 식 중, "탑" 및 "보텀"은 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 각각 100 또는 0으로 고정될 수 있다. 힐 상관계수는 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 역시 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율%이고, X는 화합물의 농도이다.

[2546] **PRMT3 생화학 분석법**

[2547] **일반 재료들**

[2548] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 비사인, 트윈20, 설폭시화디메틸(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG) 및 이소프로필-β-D-티오갈락토피라노시드(IPTG) 및 염화수소산 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 용액(TCEP)을 시그마-알드리치로부터 가능한한 최고 수준의 순도를 가지는 것들로 구입하였다. ^{3}H-SAM(비활성 80 Ci/ mmol)을 아메리칸 라디오라벨드 케미컬스로부터 구입하였다. 384웰 스트렙타비딘 플래시 평판을 퍼킨엘머로부터 구입하였다.

[2549] **기질**

[2550] 고전적 RMT 기질 모티프를 포함하는 펩티드를, N-말단 링커-친화도 태그 모티프 및 C-말단 아미드 캡(21세기 바이오케미컬스)을 가지도록 합성하였다. 펩티드를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 순도 95% 이상으로 정제하였으며, 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LC-MS)으로 확인하였다. 서열은 Biot-Ahx-GGRGGFGGRGGFGGRGGFG-아미드였다(서열 번호 11):

[2551] **분자 생물학**

[2552] 전장 인간 PRMT3(NM_005788.3) 동형 1 전사체 클론을 HEK 293 cDNA 라이브러리로부터 증폭하고 나서, pGEX-KG(GE 라이프 사이언시스)에 서브클로닝하였다. 이로부터 제조된 구조체는, PRMT3의 Cys2에 직접 융합되어 있는 트롬빈 절단 서열(MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLD

IRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPL QGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGS)(서열 번호 12)과 N-말단 GST 태그를 암호화하였다.

[2553] **단백질 발현**

[2554] $CaCl_2$ 방법에 의해 적격화된 이.콜라이(*E. coli*(BL21(DE3) Gold, 스트라타젠)를 PRMT3 구조체로 형질 전환한 다음, 암피실린 선별을 진행하였다. PRMT3 발현 이.콜라이 클론을 생육하고, 16℃에서 0.3 mM IPTG로 발현 유도하여 단백질 과발현을 달성하였다. 배양액을 12 시간 동안 생육한 다음, 원심 분리로 수집하고 나서, 정제용으로서 -80℃에 보관하여 두었다.

[2555] **단백질 정제**

[2556] 발현된 전장 인간 GST 태깅된 PRMT3 단백질을, 글루타치온 세파로스 수지를 50mM 인산염 완충액, 200mM NaCl, 5% 글리세롤, 1mM EDTA 및 5mM b-머캡토에탄올(Ph6.5)(완충액 A)로 평형화한 후, 글루타치온 세파로스 친화도 크로마토그래피에 의해 세포 페이스트로부터 정제하였다. GST 태깅된 PRMT3을 50mM 트리스, 2mM 글루타치온(pH 7.1) 및 50mM 트리스, 20mM 글루타치온(pH 7.1)과 함께 용리하였다. 풀링된 분획들을 20mM 트리스, 50mM NaCl, 5% 글리세롤, 1mM EDTA, 1mM DTT(pH7.5)(완충액 B) 중에서 투석한 후, Q 세파로스 신속 흐름 컬럼(Fast Flow column)에 적용하였다. 완충액 B 중에서 500mM NaCl에 의해 GST 태깅된 PRMT3를 용리하였다. 풀링된 분획들을 25mM 인산염 완충액, 100mM NaCl, 5% 글리세롤, 2mM DTT(pH 6.8)(완충액 C)로 세정한 다음, 세라믹 하이드록시아파타이트 컬럼에 로딩하였다. 완충액 C 중에서, GST 태깅된 PRMT3를 25~400mM 인산염과 함께 용리하였다. 단백질을 농축한 후, 완충액을 한외 여과에 의해 20mM 트리스, 150mM NaCl, 5% 글리세롤, 5mM b-머캡토에탄올(pH 7.8)로 교환하였다. 회수된 단백질의 순도는 70%였다.

[2557] **예측되는 번역 결과들:**

[2558] GST-태깅된 PRMT3(서열 번호 13)

[2559]
```
MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKL
TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEML
KMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKS
SKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSCSLASGATGGRGAVENEEDLPELSDSGDEAAWED
EDDADLPHGKQQTPCLFCNRLFTSAEETFSHCKSEHQFNIDSMVHKHGLEFYGYIKLINFIRLKN
PTVEYMNSIYNPVPWEKEEYLKPVLEDDLLLQFDVEDLYEPVSVPFSYPNGLSENTSVVEKLKHM
EARALSAEAALARAREDLQKMKQFAQDFVMHTDVRTCSSSTSVIADLQEDEDGVYFSSYGHYGIH
EEMLKDKIRTESYRDFIYQNPHIFKDKVVLDVGCGTGILSMFAAKAGAKKVLGVDQSEILYQAMD
IIRLNKLEDTITLIKGKIEEVHLPVEKVDVIISEWMGYFLLFESMLDSVLYAKNKYLAKGGSVYP
DICTISLVAVSDVNKHADRIAFWDDVYGFKMSCMKKAVIPEAVVEVLDPKTLISEPCGIKHIDCH
TTSISDLEFSSDFTLKITRTSMCTAIAGYFDIYFEKNCHNRVVFSTGPQSTKTHWKQTVFLLEKP
FSVKAGEALKGKVTVHKNKKDPRSLTVTLTLNNSTQTYGLQ
```

[2560] **펩티드 기질을 대상으로 한 PRMT3 효소 분석법의 일반적 절차**

[2561] 분석들은 모두 사용 당일 제조된, 20mM 비사인(pH=7.6), 1mM TCEP, 0.005% BSG 및 0.002% 트윈 20으로 이루어진 완충액 중에서 수행되었다. 384-채널 헤드(서모 사이언티픽)가 끼워진 플레이트메이트 플러스를 사용하여 100% DMSO(1ul)중 화합물들을 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 평판들(그레이너)에 찍었다. DMSO(1ul)를 11, 12, 23, 24열 A~H행에 첨가하였으며(최대 신호 대조군), 1ul의 SAH, PRMT3의 공지된 생성물 및 억제 인자를 11, 12, 23, 24열 I~P행에 첨가하였다(최소 신호 대조군). 멀티드롭 콤비(서모-피셔)를 사용하여 PRMT3 효소를 함유하는 칵테일(40ul)을 첨가하였다. 화합물들을 PRMT3과 함께 30 분 동안 실온에서 항온 처리한 후, 여기에 SAM 및 펩티드를 함유하는 칵테일(10ul)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51ul). 성분들의 최종 농도들은 다음과 같았다: PRMT3 0.5nM, ^{3}H-SAM 100nM, 비방사성 표지 SAM 1.8nM, 펩티드 330nM, 최소 신호 대조군 웰 내 SAH 1mM, 그리고 DMSO 농도 2%. 염화칼륨(10ul)을 최종 농도 100mM이 되도록 첨가하여 분석들을 중지하였다. 384-웰 폴리프로필렌 평판 내 반응물 50ul을 384-웰 플래시 평판으로 옮기고 나서, 1 시간 이상 동안 바이오틴화된 펩티드들을 스트렙타비딘 표면과 결합하도록 만든 다음, 이를 바이오테크 EL×405 평판 세정기 내에서 0.1% 트윈 20으로 1회 세정하였다. 그 다음, 평판들을 퍼킨엘머 탑카운트 평판 판독기에 넣고 데이터를 읽어, 플래시 평판 표면에 결합되어 있는 ^{3}H-표지화 펩티드의 양을 측정하였다(분당 붕괴 횟수(dpm) 또는 대안적으로 분당 카운트수(cpm)로 표시).

[2562] **억제율% 계산**

[2563]
$$\%\,inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

[2564] 상기 식 중, dpm은 분당 붕괴 횟수를, cmpd는 분석 웰내 신호를, 그리고 min 및 max는 각각 최소 및 최대 신호 대조군을 나타낸다.

[2565] **4-매개 변수 IC50 맞춤**

[2566]
$$Y = \text{보텀} + \frac{(\text{탑} - \text{보텀})}{(1 + (\frac{X}{IC_{50}})^{\text{힐상관계수}}}$$

[2567] 상기 식 중, "탑" 및 "보텀"은 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 각각 100 또는 0으로 고정될 수 있다. 힐 상관계수는 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 역시 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율%이고, X는 화합물의 농도이다.

[2568] **CARM1 생화학 분석법**

[2569] **일반 재료들**

[2570] S-아데노실메티오닌(SAM), S-아데노실호모시스테인(SAH), 비사인, 트윈20, 설폭시화디메틸(DMSO), 소 피부 젤라틴(BSG), 부티르산나트륨 및 염화수소산 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 용액(TCEP)을 시그마-알드리치로부터 가능한한 최고 수준의 순도를 가지는 것들로 구입하였다. ^{3}H-SAM(비활성 80 Ci/ mmol)을 아메리칸 라디오라벨드 케미컬스로부터 구입하였다. 384웰 스트렙타비딘 플래시 평판을 퍼킨엘머로부터 구입하였다.

[2571] *기질들*

[2572] N-말단 링커-친화성 tag 모티프 및 C-말단 아미드 캡(21st 센츄리 바이오케미칼스(21st Century Biochemicals))을 사용하여 인간 히스톤 H3 잔기들 16 번 내지 30 번을 대표하는 펩티드를 합성하였다. 이 펩티드를 순도 95% 초과까지 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정제하였으며, 액체 크로마토그래피 질량 분광 분석법(LC-MS)에 의해 확인하였다. 해당 서열은 Biot-Ahx-PRKQLATKAARKSAP-아미드이었고, 26 번 위치에 일메틸화된 아르기닌을 포함하였다(서열 번호 14).

[2573] *분자 생물학*

[2574] 인간 CARM1(PRMT4)(NM_199141.1) 전사체 클론을, FLAG 태그(MDYKDDDDK)(서열 번호 6)를 암호화하는 측접 5' 서열이 CARM1의 Ala2에 바로 융합된채 혼입되어 있고, 헥사 His 서열(EGHHHHHH)(서열 번호 15)을 암호화하는 3' 서열이 Ser608에 바로 융합된채 혼입되어 있는, HEK 293 cDNA 라이브러리로부터 증폭하였다. 539 내지 561번 아미노산이 결실되어 있는 동형체 1을 암호화하는 유전자 서열을 증폭시킨 다음, pFastBacMam(비바 바이오태크(Viva Biotech))에 서브클로닝하였다.

[2575] *단백질 발현*

[2576] Bac-to-Bac 키트 지침(라이프 테크놀로지스)에 따라서 재조합체 배큘로바이러스를 제조하였다. 부티르산나트륨 8mM 존재하에 지수 생육한 HEK 293F 세포 배양액(1.3×10^{6}세포/ mℓ)을 바이러스(MOI = 10)로 감염시켜 단백질 과발현을 달성하였다. 37℃에서 48 시간 동안 감염을 진행하였으며, 이후 원심분리를 통하여 수집하고 나서, 정제를 위해 -80℃에 보관하여 두었다.

[2577] *단백질 정제*

[2578] 발현된 전장 인간 Flag- 및 His-태깅된 CARM1 단백질을, 20mM 트리스, 150mM NaCl, 5% 글리세롤(pH 7.8) 함유 완충액으로 평형화된 수지로 팩킹되어 있는 항 FLAG M2 친화성 크로마토그래피에 의해, 세포 페이스트로부터 정제하였다. 컬럼을 완충액 A 중 500mM NaCl로 세정하였으며, Flag-CARM1-His를, 완충액 A 중 FLAG 펩티드 200ug/ mℓ와 함께 용리하였다. 풀링된 분획들을 20mM 트리스, 150mM NaCl, 5% 글리세롤 및 1mM DTT(pH 7.8) 중에서 투석하였다. 회수된 단백질의 순도는 94였다.

[2579] **예측되는 번역 결과들**

[2580] Flag-CARM1-His(서열 번호 16)

[2581]
```
MDYKDDDDKAAAAAAVGPGAGGAGSAVPGGAGPCATVSVFPGARLLTIGDANGEIQRHAEQQALR
LEVRAGPDSAGIALYSHEDVCVFKCSVSRETECSRVGKQSFIITLGCNSVLIQFATPNDFCSFYN
ILKTCRGHTLERSVFSERTEESSAVQYFQFYGYLSQQQNMMQDYVRTGTYQRAILQNHTDFKDKI
VLDVGCGSGILSFFAAQAGARKIYAVEASTMAQHAEVLVKSNNLTDRIVVIPGKVEEVSLPEQVD
IIISEPMGYMLFNERMLESYLHAKKYLKPSGNMFPTIGDVHLAPFTDEQLYMEQFTKANFWYQPS
FHGVDLSALRGAAVDEYFRQPVVDTFDIRILMAKSVKYTVNFLEAKEGDLHRIEIPFKFHMLHSG
LVHGLAFWFDVAFIGSIMTVWLSTAPTEPLTHWYQVRCLFQSPLFAKAGDTLSGTCLLIANKRQS
YDISIVAQVDQTGSKSSNLLDLKNPFFRYTGTTPSPPPGSHYTSPSENMWNTGSTYNLSSGMAVA
GMPTAYDLSSVIASGSSVGHNNLIPLGSSGAQGSGGGSTSAHYAVNSQFTMGGPAISMASPMSIP
TNTMHYGSEGHHHHHH
```

[2582] *펩티드 기질을 대상으로 한 CARM1 효소 분석의 일반적 방법*

[2583] 분석들은 모두 사용 당일 제조된, 20 mM 비사인(Bicine)(pH=7.6), 1 mM TCEP, 0.005% BSG 및 0.002% 트윈 20으로 이루어진 완충액 중에서 수행되었다. 384-채널 헤드(서모 사이언티픽(Thermo Scientific))가 끼워진 플레이트메이트 플러스(Platemate Plus)를 사용하여 100% DMSO(1ul) 중 화합물들을 폴리프로필렌 384-웰 V-바닥 평판들(그레이너(Greiner))에 찍었다. DMSO(1 ul)를 11 열, 12 열, 23 열, 24 열 A 행 내지 H 행에 첨가하였으며(최대 신호 대조군), 1 ul의 SAH, CARM1의 공지된 생성물 및 억제 인자를 11 열, 12 열, 23 열, 24 열 I 행 내지 P 행에 첨가하였다(최소 신호 대조군). 멀티드롭 콤비(Multidrop Combi)(서모-피셔(Thermo-Fisher))를 사용하여 CARM1 효소를 함유하는 칵테일(40 ul)을 첨가하였다. 화합물들을 CARM1과 함께 30 분 동안 실온에서 항온처리한 후, 여기에 ^{3}H-SAM 및 펩티드를 함유하는 칵테일(10 ul)을 첨가하여 반응을 개시하였다(최종 부피 = 51 ul). 성분들의 최종 농도들은 다음과 같았다: CARM1 0.25 nM, ^{3}H-SAM 30 nM, 펩티드 250 nM, 최소 신호 대조군 웰 내 SAH 1 mM, 그리고 DMSO 농도 2%. 비방사표지 SAM(10 ul)을 최종 농도 300 uM이 되도록 첨가하여 분석들을 중지하였는데, 즉 ^{3}H-SAM 수준이, 이것의 펩티드 기질로의 혼입이 더 이상 검출할 수 없는 수준이 되도록 상기 ^{3}H-SAM을 희석하였다. 이후, 384-웰 폴리프로필렌 평판 내 반응물 50 ul을 384-웰 플래시 평판으로 옮기고 나서, 1 시간 이상 동안 바이오틴화된 펩티드들을 스트렙타비딘 표면과 결합하도록 만든 다음, 이를 바이오테크(Biotek) EL×405 평판 세정기 내에서 0.1% 트윈 20으로 1 회 세정하였다. 그 다음, 평판들을 퍼킨엘머 탑카운트 평판 판독기(PerkinElmer TopCount plate reader)에 넣고 데이터를 읽어, 플래시 평판 표면에 결합되어 있는 ^{3}H-표지화 펩티드의 양을 측정하였다(분당 붕괴 횟수(dpm)로 측정 또는 대안적으로 분당 카운트수(cpm)로 표시).

[2584] *억제율% 계산*

[2585]
$$\%\,inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}}\right) \times 100$$

[2586] 상기 식 중, dpm은 분당 붕괴 횟수를, cmpd는 분석 웰내 신호를, 그리고 min 및 max는 각각 최소 및 최대 신호 대조군을 나타낸다.

[2587] *매개 변수 IC50 맞춤*

[2588]
$$Y = \text{보텀} + \frac{(\text{탑} - \text{보텀})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)\right)^{\text{힐상관계수}}}$$

[2589] 상기 식 중, “탑(Top)” 및 “보텀(Bottom)”은 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 각각 100 또는 0으로 고정될 수 있다. 힐 상관계수(Hill Coefficient)는 보통 유동적일 수 있지만, 3-매개 변수 맞춤에서는 역시 1로 고정될 수 있다. Y는 억제율%이고, X는 화합물의 농도이다.

[2590] [표 2]

생화학 IC_{50}					
화합물 번호	PRMT1	PRMT6	PRMT8	PRMT3	CARM1
1	A	A	B	D	B
2	A	A	B	C	B
3	-	A	B	D	C
4	A	A	B	E	B
5	A	A	B	C	B
6	A	A	B	D	B
7	A	A	B	D	A
8	A	A	B	D	B
9	A	A	B	D	C
10	B	B	C	E	E
11	A	A	B	C	A
12	C	C	E	E	E
13	A	A	B	D	B
14	A	B	B	D	B
15	A	A	B	C	B
16	A	B	B	D	B
17	A	A	B	C	A
18	A	A	A	C	A
19	B	B	C	D	D
20	A	A	B	C	B
21	C	B	D	E	E
22	A	A	B	D	D
23	A	A	B	D	C
24	A	B	B	E	-
25	B	B	C	-	-
26	-	B	D	-	-
27	-	C	E	-	-
28	B	A	C	-	-
29	B	B	C	-	-
30	-	B	D	-	-
31	-	D	E	-	-
32	B	A	C	-	-
33	A	A	B	-	-
34	A	A	B	-	-
35	A	A	B	-	-
36	A	A	B	-	-
37	A	A	B	-	-
38	A	A	B	-	-
39	-	A	B	-	-

[2591]

40	-	A	B	-	-
41	A	A	D	-	-
42	A	A	B	-	-
43	-	A	-	-	-
44	C	B	-	-	-
45	A	A	-	-	-
46	A	A	-	-	-
47	A	A	-	-	-
48	A	A	-	-	-
49	A	A	-	-	-
50	A	A	-	-	-
51	A	A	-	-	-
52	A	A	-	-	-
53	A	A	-	-	-
54	A	A	-	-	-
55	A	A	-	-	-
56	A	A	-	-	-
57	A	A	-	-	-
58	A	A	-	-	-
59	A	B	-	-	-
60	A	B	-	-	-
61	A	A	-	-	-
62	A	A	A	-	-
63	A	A	A	-	-
64	-	-	-	-	-
65	A	A	A	-	-
66	-	-	-	-	-
67	A	A	A	-	-
68	-	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-
70	A	A	A	-	-
71	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-
74	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	-
76	-	-	-	-	-
77	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-
79	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-

[2593]

81	-	-	-	-	-
82	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	-
84	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	-
86	C	D	D	-	-
87	B	D	C	-	-
88	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	-
90	A	B	B	-	-
91	A	A	A	-	-
92	A	A	A	-	-
93	A	A	A	-	-
94	-	-	-	-	-
95	A	A	A	-	-
96	-	-	-	-	-
97	-	-	-	-	-
98	-	-	-	-	-
99	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-
101	-	-	-	-	-
102	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	-
104	A	A	A	-	-
105	-	-	-	-	-
106	A	A	A	-	-
107	A	B	A	-	-
108	A	B	B	-	-
109	A	B	A	-	-
110	A	A	A	-	-
111	A	A	A	-	-
112	A	A	A	-	-
113	A	A	B	-	-
114	B	A	B	-	-
115	A	A	B	-	-
116	A	A	A	-	-
117	A	A	B	-	-
118	C	E	E	-	-
119	B	C	B	-	-
120	A	A	A	-	-
121	A	A	A	-	-

[2595]

122	B	E	D	-	-
123	A	A	A	-	-
124	A	A	A	-	-
125	A	A	A	-	-
126	A	A	A	-	-
127	A	A	A	-	-
128	A	A	A	-	-
129	A	A	A	-	-
130	A	A	A	-	-
131	B	E	C	-	-
132	B	D	D	-	-
133	A	A	A	-	-
134	A	A	A	-	-
135	A	A	A	-	-
136	A	A	A	-	-
137	A	A	A	-	-
138	B	C	C	-	-
139	A	A	B	-	-
140	A	A	A	-	-
141	A	A	A	-	-
142	A	A	A	-	-
143	A	A	A	-	-
144	A	A	A	-	-
145	A	A	-	-	-
146	A	A	-	-	-
147	A	A	-	-	-
148	A	A	-	-	-
149	A	A	-	-	-
150	A	A	-	-	-
151	A	A	-	-	-
152	A	A	-	-	-
153	A	A	-	-	-
154	A	A	-	-	-
155	A	A	-	-	-
156	A	A	-	-	-
157	A	A	-	-	-
158	A	A	-	-	-
159	A	A	-	-	-
160	A	B	-	-	-
161	A	A	A	-	-
162	A	A	A	-	-

[2597]

[2599]

163	A	A	A	-	-
164	A	A	A	-	-
165	A	B	A	-	-
166	A	A	A	-	-
167	A	A	A	-	-
168	A	A	A	-	-
169	A	A	A	-	-
170	A	A	A	-	-
171	A	A	-	-	-
172	A	A	-	-	-
173	A	A	-	-	-
174	A	A	-	-	-
175	A	A	A	-	-
176	A	A	A	-	-
177	A	B	B	-	-
178	A	A	A	-	-
179	A	A	A	-	-
180	A	A	-	-	-
181	A	A	-	-	-
182	A	A	A	-	-
183	A	A	A	-	-
184	A	B	A	-	-
185	A	A	A	-	-
186	B	B	A	-	-
187	B	B	B	-	-
188	B	C	C	-	-
189	B	C	B	-	-
190	B	B	B	-	-
191	A	B	B	-	-
192	B	B	B	-	-
193	A	A	A	-	-
194	A	A	A	-	-
195	A	A	A	-	-
196	B	B	B	-	-
197	A	A	A	-	-
198	D	D	D	-	-
199	A	A	A	-	-
200	A	A	A	-	-
201	A	B	A	-	-
202	A	A	A	-	-
203	A	A	A	-	-

204	A	A	A	-	-
205	A	A	A	-	-
206	A	B	A	-	-
207	A	A	A	-	-
208	A	A	A	-	-
209	A	A	A	-	-
210	A	A	A	-	-
211	A	A	A	-	-
212	A	A	A	-	-
213	A	A	B	-	-
214	A	A	A	-	-
215	A	A	A	-	-
216	A	A	A	-	-
217	A	A	A	-	-
218	A	A	A	-	-
219	A	A	A	-	-
220	A	A	A	-	-
221	A	A	A	-	-
222	A	A	A	-	-
223	A	A	A	-	-
224	A	A	A	-	-
225	A	A	A	-	-
226	A	A	A	-	-
227	A	A	A	-	-
228	A	A	A	-	-
229	A	A	A	-	-
230	A	A	A	-	-
231	A	A	A	-	-
232	A	A	A	-	-
233	A	A	A	-	-
234	A	A	A	-	-
235	A	A	A	-	-
236	A	A	A	-	-
237	A	A	A	-	-
238	A	A	A	-	-
239	A	A	A	-	-
240	A	A	A	-	-
241	A	A	A	-	-
242	A	A	A	-	-
243	A	A	A	-	-
244	A	A	B	-	-

[2601]

245	A	A	A	-	-
246	A	A	A	-	-
247	A	A	A	-	-
248	A	A	A	-	-
249	A	A	A	-	-
250	A	A	A	-	-
251	A	A	A	-	-
252	A	A	A	-	-
253	A	A	A	-	-
254	A	A	A	-	-
255	A	A	A	-	-
256	A	A	A	-	-
257	A	B	A	-	-
258	A	A	A	-	-
259	A	A	A	-	-
260	A	A	A	-	-
261	A	A	A	-	-
262	A	A	A	-	-
263	A	A	A	-	-
264	A	B	B	-	-
265	A	B	B	-	-
266	A	A	A	-	-
267	D	D	D	-	-
268	A	B	B	-	-
269	A	B	B	-	-
270	A	B	B	-	-
271	A	B	A	-	-
272	A	A	A	-	-
273	A	A	A	-	-
274	A	B	A	-	-
275	A	A	A	-	-

"-"는 데이터가 제공되지 않는 경우를 나타냄.
표 2에 있어서, "A"는 $IC_{50} \leq 0.100$ μM 인 경우를 나타내고,
"B"는 IC_{50}이 0.101~1.00 μM 인 경우를 나타내며,
"C"는 IC_{50}이 1.01~3.00 μM 인 경우를 나타내고,
"D"는 IC_{50}이 3.01~ 10 μM 인 경우와, $IC_{50} \geq 10.01$ μM 인 경우를 나타냄.

[2603]

[2605] [표 2A]

생화학 IC_{50} (μM 수치들)*					
화합물 번호	PRMT1	PRMT6	PRMT8	PRMT3	CARM1
1	0.01	0.07	0.39	6.83	0.26

[2606]

[2607]

2	0.01	0.04	0.17	3.00	0.11
3	-	0.02	0.95	9.40	1.23
4	0.02	0.02	0.59	>10	0.50
5	0.01	0.00	0.42	1.45	0.31
6	0.04	0.03	0.24	3.94	0.57
7	0.01	0.02	0.52	5.91	0.09
8	0.02	0.04	0.36	5.81	0.37
9	0.01	0.01	0.76	8.93	3.00
10	0.39	0.31	1.92	>10	>10
11	0.01	0.05	0.25	1.58	0.05
12	1.58	1.08	>10	>10	>10
13	0.01	0.01	0.30	3.62	0.20
14	0.09	0.93	0.66	6.77	0.51
15	0.05	0.04	0.70	2.34	0.31
16	0.02	0.15	0.69	5.79	0.11
17	0.01	0.05	0.41	2.36	0.09
18	0.00	0.01	0.04	1.75	0.10
19	0.19	0.17	2.30	7.74	3.78
20	0.02	0.02	0.47	2.34	0.25
21	1.49	0.67	9.56	>10	>10
22	0.01	0.02	0.30	6.46	3.77
23	0.01	0.01	0.28	9.65	2.78
24	0.02	0.18	0.30	>10	-
25	0.25	0.29	2.86	-	-
26	-	0.51	5.63	-	-
27	-	2.41	>10	-	-
28	0.18	0.08	1.68	-	-
29	-	0.29	3.81	-	-
30	-	6.59	>10	-	-
31	0.11	0.03	1.15	-	-
32	0.02	0.02	0.77	-	-
33	0.02	0.02	0.50	-	-
34	0.02	0.03	0.44	-	-
35	0.00	0.01	0.14	-	-
36	0.00	0.01	0.28	-	-
37	0.01	0.01	0.13	-	-
38	0.00	0.01	0.26	-	-
39	-	0.01	0.36	-	-
40	0.02	0.02	7.01	-	-
41	0.01	0.00	0.35	-	-
42	-	0.02	0.0300	-	-

[2609]

43	-	0.00	0.0116	-	-
44	-	0.02	0.0624	-	-
45	0.0028	0.0056	0.0053	-	-
46	0.0079	0.0122	0.0062	-	-
47	0.0043	0.0173	0.0125	-	-
48	0.0074	0.0178	0.0083	-	-
49	0.0043	0.0199	0.0073	-	-
50	0.0086	0.0206	0.0112	-	-
51	0.0094	0.0239	0.0214	-	-
52	0.0047	0.0243	0.0104	-	-
53	0.0105	0.0380	0.0128	-	-
54	0.0080	0.0382	0.0247	-	-
55	0.0128	0.0404	0.0247	-	-
56	0.0138	0.0618	0.0320	-	-
57	0.0186	0.0694	0.0301	-	-
58	0.0265	0.1077	0.0721	-	-
59	0.0196	0.1277	0.0484	-	-
60	0.0275	0.1549	0.1286	-	-
61	0.0205	0.0491	-	-	-
62	0.01187	0.02902	0.02	-	-
63	0.0090	0.0121	0.0120	-	-
64	-	-	-	-	-
65	0.00965	0.04193	0.01355	-	-
66	-	-	-	-	-
67	0.0078	0.0180	0.0119	-	-
68	-	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-
70	0.0092	0.0440	0.0242	-	-
71	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-
74	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	-
76	-	-	-	-	-
77	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-
79	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-
81	-	-	-	-	-
82	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	-

[2611]

84	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	-
86	1.94296	3.40906	3.96737	-	-
87	0.56419	3.72633	1.01384	-	-
88	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	-
90	0.0344	0.12244	0.11687	-	-
91	0.01668	0.06307	0.02896	-	-
92	0.0209	0.04904	0.04206	-	-
93	0.03128	0.07193	0.08812	-	-
94	-	-	-	-	-
95	0.00935	0.0692	0.01887	-	-
96	-	-	-	-	-
97	-	-	-	-	-
98	-	-	-	-	-
99	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-
101	-	-	-	-	-
102	-	-	-	-	-
103	-	-	-	-	-
104	0.00804	0.04046	0.01158	-	-
105	-	-	-	-	-
106	0.0095	0.01348	0.0145	-	-
107	0.0212	0.1296	0.0554	-	-
108	0.0610	0.3255	0.2521	-	-
109	0.0267	0.1243	0.0560	-	-
110	0.0131	0.0294	0.0429	-	-
111	0.0224	0.0455	0.0599	-	-
112	0.0189	0.0574	0.0692	-	-
113	0.0572	0.0669	0.1193	-	-
114	0.1009	0.0926	0.3400	-	-
115	0.0887	0.0627	0.1964	-	-
116	0.0098	0.0187	0.0118	-	-
117	0.0386	0.0962	0.1428	-	-
118	2.1552	> 10.0	> 10.0	-	-
119	0.1239	2.7522	0.7278	-	-
120	0.0101	0.0428	0.0251	-	-
121	0.0152	0.0977	0.0326	-	-
122	0.4207	> 10.0	8.3743	-	-
123	0.0088	0.0180	0.0247	-	-
124	0.0064	0.0262	0.0108	-	-

[2613]

125	0.0053	0.0131	0.0090	-	-
126	0.0040	0.0094	0.0065	-	-
127	0.0165	0.0223	0.0478	-	-
128	0.0052	0.0131	0.0082	-	-
129	0.0236	0.0297	0.0837	-	-
130	0.0034	0.0042	0.0045	-	-
131	0.2699	> 10.0	1.9689	-	-
132	0.6264	5.4954	4.3316	-	-
133	0.0059	0.0124	0.0091	-	-
134	0.0139	0.0351	0.0248	-	-
135	0.0121	0.0349	0.0317	-	-
136	0.0029	0.0072	0.0068	-	-
137	0.0073	0.0233	0.0162	-	-
138	0.3486	1.2075	1.4305	-	-
139	0.0305	0.0226	0.1157	-	-
140	0.0156	0.0240	0.0339	-	-
141	0.0107	0.0230	0.0297	-	-
142	0.0072	0.0199	0.0159	-	-
143	0.0106	0.0220	0.0330	-	-
144	0.0216	0.0356	0.0784	-	-
145	0.0262	0.0380	-	-	-
146	0.0140	0.0217	-	-	-
147	0.0183	0.0327	-	-	-
148	0.0048	0.0081	-	-	-
149	0.0045	0.0072	-	-	-
150	0.0440	0.0556	-	-	-
151	0.0369	0.0477	-	-	-
152	0.0142	0.0352	-	-	-
153	0.0232	0.0284	-	-	-
154	0.0177	0.0443	-	-	-
155	0.0315	0.0608	-	-	-
156	0.0172	0.0578	-	-	-
157	0.0185	0.0479	-	-	-
158	0.0202	0.0910	-	-	-
159	0.0197	0.0538	-	-	-
160	0.0218	0.1121	-	-	-
161	0.0256	0.0729	0.0374	-	-
162	0.0389	0.0610	0.0927	-	-
163	0.0173	0.0657	0.0158	-	-
164	0.0197	0.0708	0.0191	-	-
165	0.0176	0.1204	0.0181	-	-

166	0.0180	0.0486	0.0230	-	-
167	0.0110	0.0315	0.0130	-	-
168	0.0198	0.0451	0.0281	-	-
169	0.0065	0.0178	0.0102	-	-
170	0.0210	0.0578	0.0237	-	-
171	0.0147	0.0411	-	-	-
172	0.0230	0.0458	-	-	-
173	0.0232	0.0899	-	-	-
174	0.0155	0.0844	-	-	-
175	0.0133	0.0376	0.0296	-	-
176	0.0102	0.0364	0.0286	-	-
177	0.0276	0.1129	0.1499	-	-
178	0.0058	0.0157	0.0205	-	-
179	0.0159	0.0629	0.0573	-	-
180	0.0049	0.0147	-	-	-
181	0.0047	0.0279	-	-	-
182	0.01161	0.0735	0.03227	-	-
183	0.01348	0.08768	0.03943	-	-
184	0.01977	0.10057	0.04732	-	-
185	0.01421	0.03518	0.02442	-	-
186	0.11047	0.10652	0.08958	-	-
187	0.19316	0.26079	0.18533	-	-
188	0.27493	1.23016	1.53507	-	-
189	0.10809	1.47313	0.47825	-	-
190	0.12394	0.15596	0.35151	-	-
191	0.0504	0.10664	0.15195	-	-
192	0.21645	0.17268	0.45873	-	-
193	0.0284	0.09512	0.06882	-	-
194	0.01446	0.02273	0.03525	-	-
195	0.01444	0.05169	0.0356	-	-
196	0.14877	0.11139	0.41502	-	-
197	0.00827	0.01065	0.01563	-	-
198	10	8.53693	10	-	-
199	0.01683	0.03653	0.03833	-	-
200	0.01152	0.04163	0.01623	-	-
201	0.02286	0.13436	0.03183	-	-
202	0.01266	0.06637	0.02686	-	-
203	0.02837	0.03683	0.08436	-	-
204	0.01837	0.06361	0.05164	-	-
205	0.01283	0.07151	0.01537	-	-
206	0.01946	0.2066	0.02894	-	-

[2615]

207	0.00568	0.01846	0.00913	-	-
208	0.00694	0.04527	0.01276	-	-
209	0.02776	0.05208	0.04385	-	-
210	0.01313	0.03166	0.02286	-	-
211	0.00828	0.01138	0.01002	-	-
212	0.00557	0.01357	0.00828	-	-
213	0.05388	0.09132	0.16503	-	-
214	0.01978	0.05049	0.02743	-	-
215	0.01406	0.0306	0.02297	-	-
216	0.01208	0.0205	0.01779	-	-
217	0.03018	0.03404	0.05952	-	-
218	0.0417	0.03035	0.06702	-	-
219	0.00896	0.03189	0.01499	-	-
220	0.00929	0.01841	0.01294	-	-
221	0.00644	0.01915	0.01545	-	-
222	0.04299	0.02131	0.09002	-	-
223	0.00665	0.01575	0.00865	-	-
224	0.00927	0.01805	0.01018	-	-
225	0.00762	0.01164	0.01389	-	-
226	0.03311	0.04149	0.05758	-	-
227	0.0168	0.01782	0.03576	-	-
228	0.069	0.01848	0.10005	-	-
229	0.01084	0.02912	0.01595	-	-
230	0.01346	0.02307	0.02574	-	-
231	0.00649	0.01474	0.00932	-	-
232	0.00911	0.01937	0.02101	-	-
233	0.02075	0.04787	0.04267	-	-
234	0.01611	0.08411	0.04276	-	-
235	0.02571	0.03408	0.04404	-	-
236	0.02903	0.06239	0.05783	-	-
237	0.04219	0.04098	0.08329	-	-
238	0.0296	0.05387	0.08009	-	-
239	0.00655	0.00775	0.01319	-	-
240	0.0061	0.00672	0.01091	-	-
241	0.0224	0.03276	0.04894	-	-
242	0.02834	0.04166	0.08368	-	-
243	0.03244	0.01514	0.07082	-	-
244	0.03978	0.05482	0.11313	-	-
245	0.01854	0.06216	0.01834	-	-
246	0.01258	0.0283	0.02378	-	-
247	0.01107	0.02018	0.01644	-	-

[2617]

248	0.01319	0.03262	0.02818	-	-
249	0.02419	0.08278	0.08453	-	-
250	0.02396	0.01435	0.04241	-	-
251	0.01305	0.01711	0.02073	-	-
252	0.03086	0.04826	0.05152	-	-
253	0.00715	0.01335	0.01168	-	-
254	0.01728	0.01764	0.044	-	-
255	0.01016	0.02765	0.02448	-	-
256	0.02367	0.03851	0.04405	-	-
257	0.02982	0.15318	0.03096	-	-
258	0.00759	0.01798	0.01083	-	-
259	0.01579	0.0331	0.01706	-	-
260	0.02021	0.08314	0.03733	-	-
261	0.013	0.03165	0.01668	-	-
262	0.03373	0.0812	0.07236	-	-
263	0.01915	0.0638	0.03513	-	-
264	0.07798	0.1327	0.18082	-	-
265	0.05883	0.17447	0.17058	-	-
266	0.0193	0.07899	0.0631	-	-
267	3.4983	10	5.91407	-	-
268	0.06863	0.14146	0.20985	-	-
269	0.05127	0.10664	0.15456	-	-
270	0.06247	0.14863	0.20383	-	-
271	0.03706	0.1208	0.10019	-	-
272	0.01236	0.07387	0.02578	-	-
273	0.01145	0.04045	0.02257	-	-
274	0.00819	0.10255	0.01193	-	-
275	0.00462	0.01859	0.01038	-	-
표 2a에 있어서, 수치값들은 1회 실험 또는 다수회 실험들의 평균으로부터 얻어진 데이터를 나타냄.					

[2619]

[2620] *RKO 메틸화 분석법*

[2621] ATCC(미국 버지니아주 매너사 소재, 미국 모식균 배양 수집소)로부터 RKO 부착 세포를 구입하였다. DMEM/글루타맥스 배지, 페니실린-스트렙토마이신, 열 불활성화 소 태아 혈청, 0.05% 트립신 및 D-PBS를 라이프 테크놀로지스(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)로부터 구입하였다. 오디세이(Odyssey) 차단 완충액, 800CW 염소 항-토끼 IgG(H+L) 항체 및 리코 오디세이(Licor Odyssey) 적외선 스캐너를 리코 바이오사이언시스(Licor Biosciences)(미국 노스이스트 링컨 소재)로부터 구입하였다. 모노-메틸 아르기닌 항체를 EMD 밀리포어(EMD Millipore)(미국 매사츄세츠 빌레리카 소재)로부터 구입하였다. 메탄올을 VWR(미국 매사츄세츠주 프랭클린 소재)로부터 구입하였다. 10% 트윈 20을 KPL,Inc.(미국 매릴랜드 게이터스버그 소재)로부터 구입하였다. DRAQ5를 바이오스테이터스 리미티드(Biostatus limited)(영국 레이터셔 소재)로부터 구입하였다.

[2622] RKO 부착 세포를 성장 배지(10% v/v 열 불활성화 소 태아 혈청과 100유닛/ ㎖의 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 DMEM/글루타맥스 배지) 중에 유지시킨 다음, 5% CO_2 하에 37℃에서 배양하였다.

[2623] 모노-메틸 아르기닌 및 DNA 함량 측정을 위한 세포 처리, 세포 내 웨스턴(In Cell Western; ICW): RKO 세포를 농도 20,000세포/ ㎖가 되도록 분석 배지 중 50㎕들이 웰이 존재하는, 폴리-D-리신 코팅된 384웰 배양 평판(BD 바이오사이언시스 356697)에 접종하였다. 96웰 공급원 평판으로부터 유래하는 화합물을 384웰 세포 평판에 직접 가하였다. 평판들을 5% CO_2 하에 37℃에서 72 시간 동안 배양하였다. 항온처리한 지 3 일 경과후 평판들을 항온처리기 밖 실온에 10 분 동안 방치한 다음, 종이 타월로 찍어서 세포 배지를 닦았다. 각각의 웰에 얼음 냉각 100% 메탄올 50㎕를 직접 첨가한 다음, 실온에서 30 분 동안 항온 처리하였다. 30 분 경과 후, 평판들을 바이오텍 EL406 평판 세정기에 옮기고 나서, 웰당 세정 완충액(1×PBS) 100㎕로 2회 세정하였다. 그 다음, 오디세이 차단 완충액(0.1% 트윈 20(v/v) 함유 오디세이 완충액)을 각각의 평판에 가하였으며(웰당 60㎕), 이를 실온에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 차단 완충액을 제거한 다음, 웰당 1차 항체(0.1%(v/v) 트윈 20 함유 오디세이 완충액 중 모노-메틸 아르기닌 1:200 희석) 20㎕씩을 가한 후, 평판을 4℃에서 밤새도록(16 시간) 항온처리하였다. 평판을 웰당 세정 완충액 100㎕씩으로 5회 세정하였다. 그 다음, 2차 항체(1:200 800CW 염소 항-토끼 IgG(H+L) 항체, 0.1%(v/v) 트윈 20 함유 오디세이 완충액 중 1:1000 DRAQ5(바이오스테이터스 리미티드))를 웰당 20㎕씩 첨가하고 나서, 실온에서 1 시간 동안 항온처리하였다. 평판을 웰당 세정 완충액 100㎕으로 5회 세정한 다음, 웰당 물 100㎕으로 2회 세정하였다. 평판을 실온에서 건조한 후, 리커 오디세이 기기상에서 영상화하여, 파장 700 nm 및 800 nm에서의 통합 세기를 측정하였다. 700 및 800 채널 둘 다를 스캔하였

다.

[2624] **계산 방법:** 우선 각각의 웰에 대한 비율을 다음의 식에 의해 결정하였다

$$\left(\frac{\text{모노메틸 아르기닌 800nm 값}}{\text{DRAQ5 700nm 값}}\right)$$

[2625]

[2626] 각각의 평판은 DMSO만을 처리한 대조군 웰 14 개와(최소 활성), 참조 화합물 20 μM을 처리한 최대 활성 대조군 웰 14 개을 포함하였다. 각각의 대조군 유형에 대한 비율 수치들의 평균을 계산하고 나서, 이를 평판내 각각의 테스트 웰에 대한 활성율%를 결정하는데 사용하였다. 참조 화합물은 DMSO중에서, 총 9 개의 테스트 농도에 대해 농도 20 μM을 시작으로 하여 연속으로 3 배 희석하였다. 화합물의 농도당 웰 3 개를 이용하여 EC_{30} 곡선들을 작성하고, 작동률%를 결정하였다.

$$\text{작동률\%} = 100 - \left(\left(\frac{\text{(개별 테스트 샘플비)} - \text{(최소 작동비)}}{\text{(최대 작동비)} - \text{(최소 작동비)}}\right) * 100\right)$$

[2627]

[2628] [표 3]

인 셀 웨스턴(In Cell Western)					
화합물 번호	EC_{30}	화합물 번호	EC_{30}	화합물 번호	EC_{30}
9	B	106	A	193	A
10	C	107	-	194	A
21	C	108	B	195	B
22	A	109	A	196	B
23	A	110	A	197	A
24	A	111	A	198	A
25	B	112	-	199	A
26	C	113	B	200	A
27	C	114	-	201	A
28	B	115	A	202	A
29	C	116	B	203	A
30	C	117	-	204	A
31	C	118	B	205	A
32	A	119	A	206	A
33	B	120	A	207	A
34	A	121	-	208	A
35	A	122	-	209	A
36	A	123	A	210	A
37	A	124	A	211	A
38	A	125	A	212	A
39	A	126	A	213	A
40	A	127	A	214	A
41	C	128	A	215	A
42	C	129	A	216	A
43	A	130	-	217	A
44	B	131	-	218	
45	A	132	-	219	A
46	A	133	A	220	A

[2629]

[2631]

47	-
48	A
49	-
50	A
51	A
52	-
53	A
54	A
55	A
56	-
57	A
58	-
59	-
60	A
61	A
62	A
63	A
64	-
65	A
66	-
67	A
68	-
69	-
70	A
71	-
72	-
73	-
74	-
75	-
76	-
77	-
78	-
79	-
80	-
81	-
82	-
83	-
84	-
85	-
86	A
87	A

134	A
135	A
136	A
137	A
138	-
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	B
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	B
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	B
162	B
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	-
171	A
172	B
173	A
174	A

221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	-
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	-
243	-
244	A
245	-
246	A
247	A
248	A
249	A
250	-
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A

[2633]

88	-
89	-
90	A
91	A
92	A
93	-
94	-
95	A
96	-
97	-
98	-
99	-
100	-
101	-
102	-
103	-
104	A
105	-

175	C
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	-
187	B
188	-
189	B
190	B
191	B
192	B

262	A
263	-
264	-
265	-
266	-
267	-
268	-
269	-
270	-
271	-
272	-
273	-
274	A
275	A

[2634] “-” 는 데이터 제공되지 않는 경우를 나타냄.

[2635] 표 3에 있어서, “A” 는 $EC_{30} \leq 3.00\mu M$인 경우를 나타내고,

[2636] "B" 는 EC_{30}이 3.01~12.00 μM인 경우를 나타내며,

[2637] "C" 는 EC_{30}이 > 12.01 μM인 경우를 나타냄.

[2638] [표 3A]

[2639]

인 셀 웨스턴(μM 수치)*					
화합물 번호	EC_{30}	화합물 번호	EC_{30}	화합물 번호	EC_{30}
9	5.61	106	0.0227	193	1.43822
10	>20	107	-	194	1.1848
21	>20	108	8.5466	195	4.88623
22	1.24	109	2.4785	196	4.8862
23	1.61	110	2.5472	197	0.40624
24	2.40	111	0.9130	198	0.4062
25	11.83	112	-	199	0.80245
26	>20	113	7.3455	200	0.02034
27	>20	114	-	201	0.15455
28	11.10	115	0.0189	202	0.32701

[2640]

29	>20	116	8.8958	203	0.3270
30	>20	117	-	204	1.55419
31	>20	118	9.5749	205	0.01445
32	2.35	119	0.0773	206	0.07648
33	3.33	120	0.0098	207	0.01212
34	1.15	121	-	208	0.06719
35	0.73	122	0.3455	209	0.91597
36	0.63	123	0.0440	210	0.27952
37	0.26	124	0.0214	211	0.15488
38	0.13	125	0.0876	212	0.43283
39	0.50	126	0.6376	213	0.4328
40	0.87	127	0.0292	214	0.09582
41	>20	128	1.0750	215	0.16359
42	>20	129	0.0045	216	0.11104
43	2.60	130	-	217	0.1110
44	4.57	131	-	218	-
45	0.0540	132	0.0038	219	0.29433
46	0.0080	133	0.0438	220	0.2188
47	0.0520	134	0.0332	221	0.4903
48	0.0140	135	1.0140	222	2.60878
49	0.0500	136	0.0350	223	0.27538
50	0.0270	137	0.0150	224	0.08472
51	0.0520	138	-	225	0.64935
52	0.0410	139	0.6270	226	1.53074
53	0.0170	140	0.1640	227	1.5307
54	0.0870	141	0.1320	228	-
55	0.0630	142	0.0520	229	0.68908
56	0.0960	143	0.0590	230	1.31527
57	0.0250	144	0.0630	231	0.09668
58	0.9780	145	2.3000	232	0.95704
59	0.3570	146	0.1600	233	1.05613
60	2.8410	147	8.6000	234	1.0561
61	0.1490	148	0.0160	235	0.81272
62	0.16924	149	0.1060	236	0.8127
63	1.0852	150	0.2560	237	1.43678
64	-	151	0.7050	238	2.15067
65	0.07752	152	0.1190	239	2.1507
66	-	153	0.1290	240	1.17758
67	0.0810	154	1.7890	241	1.1776
68	-	155	4.0850	242	-
69	-	156	1.3570	243	-

[2642]

70	0.0500
71	-
72	-
73	-
74	-
75	-
76	-
77	-
78	-
79	-
80	-
81	-
82	-
83	-
84	-
85	-
86	0.0168
87	2.5254
88	-
89	-
90	0.3158
91	2.05655
92	2.17333
93	-
94	-
95	0.12166
96	-
97	-
98	-
99	-
100	-
101	-
102	-
103	-
104	0.01166
105	-

157	2.4890
158	0.0080
159	0.0630
160	0.1660
161	5.0200
162	6.6800
163	0.0660
164	0.0780
165	0.5100
166	0.0830
167	0.0180
168	0.0850
169	0.0160
170	-
171	0.1920
172	4.4570
173	0.4080
174	0.0850
175	>20
176	2.1420
177	0.5710
178	0.0760
179	0.4760
180	0.0190
181	0.1070
182	0.41111
183	0.31865
184	0.45829
185	0.45302
186	-
187	3.1603
188	-
189	6.62284
190	6.6228
191	9.24747
192	9.2475

244	2.52536
245	-
246	0.0799
247	0.6979
248	1.3093
249	0.6585
250	-
251	1.4511
252	0.2673
253	0.0566
254	1.33631
255	0.21397
256	0.31583
257	0.10322
258	0.30272
259	0.40841
260	0.20696
261	0.28926
262	0.2893
263	-
264	-
265	-
266	-
267	-
268	-
269	-
270	-
271	-
272	-
273	-
274	0.01681
275	0.084

[2643] 표 3A에 있어서, 수치값들은 1회 실험 또는 다수회 실험들의 평균으로부터 얻어진 데이터를 나타냄.

[2644] **기타 다른 구현예들**

[2645] 전술된 바는 본 발명의 임의의 비제한적 구현예들에 관한 설명이었다. 당업자들은, 이하 청구범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 또는 범주로부터 벗어나지 않고, 이 설명에 다양한 변화들과 변형들이 가하여질 수 있음을 이해할 것이다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Epizyme, Inc.

<120> ARGININE METHYL TRANSFERASE INHIBITORS AND USES THEREOF

<130> IPA150951-US-D1

<140> PCT/US2014/029710

<141> 2014-03-14

<150> US 61/876,034

<151> 2013-09-10

<150> US 61/781,051

<151> 2013-03-14

<160> 17

<170> KopatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Acp

<400> 1

Xaa Arg Leu Ala Arg Arg Gly Gly Val Lys Arg Ile Ser Gly Leu Ile

1 5 10 15

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 2

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 3

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Glu Asn Leu Tyr

210 215 220

Phe Gln Gly Gly Asn Ser

225 230

<210> 4

<211> 609

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 4

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Glu Asn Leu Tyr
210 215 220
Phe Gln Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala

225 230 235 240
Ala Ala Glu Ala Ala Asn Cys Ile Met Glu Asn Phe Val Ala Thr Leu

245 250 255

Ala Asn Gly Met Ser Leu Gln Pro Pro Leu Glu Glu Val Ser Cys Gly

260 265 270

Gln Ala Glu Ser Ser Glu Lys Pro Asn Ala Glu Asp Met Thr Ser Lys

275 280 285

Asp Tyr Tyr Phe Asp Ser Tyr Ala His Phe Gly Ile His Glu Glu Met

290 295 300

Leu Lys Asp Glu Val Arg Thr Leu Thr Tyr Arg Asn Ser Met Phe His

305 310 315 320

Asn Arg His Leu Phe Lys Asp Lys Val Val Leu Asp Val Gly Ser Gly

325 330 335

Thr Gly Ile Leu Cys Met Phe Ala Ala Lys Ala Gly Ala Arg Lys Val

340 345 350

Ile Gly Ile Glu Cys Ser Ser Ile Ser Asp Tyr Ala Val Lys Ile Val

355 360 365

Lys Ala Asn Lys Leu Asp His Val Val Thr Ile Ile Lys Gly Lys Val

370 375 380

Glu Glu Val Glu Leu Pro Val Glu Lys Val Asp Ile Ile Ile Ser Glu

385 390 395 400

Trp Met Gly Tyr Cys Leu Phe Tyr Glu Ser Met Leu Asn Thr Val Leu

405 410 415

Tyr Ala Arg Asp Lys Trp Leu Ala Pro Asp Gly Leu Ile Phe Pro Asp

420 425 430

Arg Ala Thr Leu Tyr Val Thr Ala Ile Glu Asp Arg Gln Tyr Lys Asp

435 440 445

Tyr Lys Ile His Trp Trp Glu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Met Ser Cys

450 455 460

Ile Lys Asp Val Ala Ile Lys Glu Pro Leu Val Asp Val Val Asp Pro

465 470 475 480

Lys Gln Leu Val Thr Asn Ala Cys Leu Ile Lys Glu Val Asp Ile Tyr

485 490 495

Thr Val Lys Val Glu Asp Leu Thr Phe Thr Ser Pro Phe Cys Leu Gln

500 505 510

Val Lys Arg Asn Asp Tyr Val His Ala Leu Val Ala Tyr Phe Asn Ile

515 520 525

Glu Phe Thr Arg Cys His Lys Arg Thr Gly Phe Ser Thr Ser Pro Glu

530 535 540

Ser Pro Tyr Thr His Trp Lys Gln Thr Val Phe Tyr Met Glu Asp Tyr

545 550 555 560

Leu Thr Val Lys Thr Gly Glu Glu Ile Phe Gly Thr Ile Gly Met Arg

565 570 575

Pro Asn Ala Lys Asn Asn Arg Asp Leu Asp Phe Thr Ile Asp Leu Asp

580 585 590

Phe Lys Gly Gln Leu Cys Glu Leu Ser Cys Ser Thr Asp Tyr Arg Met

595 600 605

Arg

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Acp

<400> 5

Xaa Arg Leu Ala Arg Arg Gly Gly Val Lys Arg Ile Ser Gly Leu Ile

1 5 10 15

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 6

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 7

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 7

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gln Pro Lys Lys Arg Lys

1 5 10 15

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Thr Glu Glu Glu

20 25 30

Asp Gly Ala Glu Arg Glu Ala Ala Leu Glu Arg Pro Arg Arg Thr Lys

35 40 45

Arg Glu Arg Asp Gln Leu Tyr Tyr Glu Cys Tyr Ser Asp Val Ser Val

50 55 60

His Glu Glu Met Ile Ala Asp Arg Val Arg Thr Asp Ala Tyr Arg Leu

65 70 75 80

Gly Ile Leu Arg Asn Trp Ala Ala Leu Arg Gly Lys Thr Val Leu Asp

85 90 95

Val Gly Ala Gly Thr Gly Ile Leu Ser Ile Phe Cys Ala Gln Ala Gly

100 105 110

Ala Arg Arg Val Tyr Ala Val Glu Ala Ser Ala Ile Trp Gln Gln Ala

115 120 125

Arg Glu Val Val Arg Phe Asn Gly Leu Glu Asp Arg Val His Val Leu

130 135 140

Pro Gly Pro Val Glu Thr Val Glu Leu Pro Glu Gln Val Asp Ala Ile

145 150 155 160

Val Ser Glu Trp Met Gly Tyr Gly Leu Leu His Glu Ser Met Leu Ser

165 170 175

Ser Val Leu His Ala Arg Thr Lys Trp Leu Lys Glu Gly Gly Leu Leu

180 185 190

Leu Pro Ala Ser Ala Glu Leu Phe Ile Ala Pro Ile Ser Asp Gln Met
195 200 205
Leu Glu Trp Arg Leu Gly Phe Trp Ser Gln Val Lys Gln His Tyr Gly
210 215 220
Val Asp Met Ser Cys Leu Glu Gly Phe Ala Thr Arg Cys Leu Met Gly
225 230 235 240
His Ser Glu Ile Val Val Gln Gly Leu Ser Gly Glu Asp Val Leu Ala
245 250 255

Arg Pro Gln Arg Phe Ala Gln Leu Glu Leu Ser Arg Ala Gly Leu Glu
260 265 270
Gln Glu Leu Glu Ala Gly Val Gly Gly Arg Phe Arg Cys Ser Cys Tyr
275 280 285
Gly Ser Ala Pro Met His Gly Phe Ala Ile Trp Phe Gln Val Thr Phe
290 295 300
Pro Gly Gly Glu Ser Glu Lys Pro Leu Val Leu Ser Thr Ser Pro Phe
305 310 315 320

His Pro Ala Thr His Trp Lys Gln Ala Leu Leu Tyr Leu Asn Glu Pro
325 330 335
Val Gln Val Glu Gln Asp Thr Asp Val Ser Gly Glu Ile Thr Leu Leu
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Asn Pro Arg Arg Leu Arg Val Leu Leu Arg Tyr Lys
355 360 365
Val Gly Asp Gln Glu Glu Lys Thr Lys Asp Phe Ala Met Glu Asp His
370 375 380

His His His His His
385

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Acp

<400> 8

Xaa Lys Pro Ala Ile Arg Arg Leu Ala Arg Arg Gly Gly Val Lys Arg

1 5 10 15

<210> 9

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 9

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg

210 215 220

Gly Ser Pro Glu Phe

225

<210> 10

<211> 623

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg

210 215 220

Gly Ser Pro Glu Phe Met Gly Met Lys His Ser Ser Arg Cys Leu Leu

225 230 235 240

Leu Arg Arg Lys Met Ala Glu Asn Ala Ala Glu Ser Thr Glu Val Asn

245 250 255

Ser Pro Pro Ser Gln Pro Pro Gln Pro Val Val Pro Ala Lys Pro Val

260 265 270

Gln Cys Val His His Val Ser Thr Gln Pro Ser Cys Pro Gly Arg Gly

275 280 285

Lys Met Ser Lys Leu Leu Asn Pro Glu Glu Met Thr Ser Arg Asp Tyr

290 295 300

Tyr Phe Asp Ser Tyr Ala His Phe Gly Ile His Glu Glu Met Leu Lys

305 310 315 320

Asp Glu Val Arg Thr Leu Thr Tyr Arg Asn Ser Met Tyr His Asn Lys

325 330 335

His Val Phe Lys Asp Lys Val Val Leu Asp Val Gly Ser Gly Thr Gly

340 345 350

Ile Leu Ser Met Phe Ala Ala Lys Ala Gly Ala Lys Lys Val Phe Gly

355 360 365

Ile Glu Cys Ser Ser Ile Ser Asp Tyr Ser Glu Lys Ile Ile Lys Ala
370 375 380
Asn His Leu Asp Asn Ile Ile Thr Ile Phe Lys Gly Lys Val Glu Glu
385 390 395 400
Val Glu Leu Pro Val Glu Lys Val Asp Ile Ile Ile Ser Glu Trp Met
405 410 415
Gly Tyr Cys Leu Phe Tyr Glu Ser Met Leu Asn Thr Val Ile Phe Ala
420 425 430
Arg Asp Lys Trp Leu Lys Pro Gly Gly Leu Met Phe Pro Asp Arg Ala
435 440 445
Ala Leu Tyr Val Val Ala Ile Glu Asp Arg Gln Tyr Lys Asp Phe Lys
450 455 460
Ile His Trp Trp Glu Asn Val Tyr Gly Phe Asp Met Thr Cys Ile Arg
465 470 475 480
Asp Val Ala Met Lys Glu Pro Leu Val Asp Ile Val Asp Pro Lys Gln
485 490 495
Val Val Thr Asn Ala Cys Leu Ile Lys Glu Val Asp Ile Tyr Thr Val
500 505 510
Lys Thr Glu Glu Leu Ser Phe Thr Ser Ala Phe Cys Leu Gln Ile Gln
515 520 525
Arg Asn Asp Tyr Val His Ala Leu Val Thr Tyr Phe Asn Ile Glu Phe
530 535 540
Thr Lys Cys His Lys Lys Met Gly Phe Ser Thr Ala Pro Asp Ala Pro
545 550 555 560
Tyr Thr His Trp Lys Gln Thr Val Phe Tyr Leu Glu Asp Tyr Leu Thr
565 570 575
Val Arg Arg Gly Glu Glu Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Met Lys Pro Asn
580 585 590
Ala Lys Asn Val Arg Asp Leu Asp Phe Thr Val Asp Leu Asp Phe Lys
595 600 605
Gly Gln Leu Cys Glu Thr Ser Val Ser Asn Asp Tyr Lys Met Arg

610 615 620

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Acp

<400> 11

Xaa Gly Gly Arg Gly Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Phe Gly Gly Arg

1 5 10 15

Gly Gly Phe Gly

20

<210> 12

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220
Gly Ser
225
<210> 13
<211> 756
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13
Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220
Gly Ser Cys Ser Leu Ala Ser Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Ala Val
225 230 235 240
Glu Asn Glu Glu Asp Leu Pro Glu Leu Ser Asp Ser Gly Asp Glu Ala
245 250 255

Ala Trp Glu Asp Glu Asp Asp Ala Asp Leu Pro His Gly Lys Gln Gln
260 265 270
Thr Pro Cys Leu Phe Cys Asn Arg Leu Phe Thr Ser Ala Glu Glu Thr
275 280 285
Phe Ser His Cys Lys Ser Glu His Gln Phe Asn Ile Asp Ser Met Val
290 295 300
His Lys His Gly Leu Glu Phe Tyr Gly Tyr Ile Lys Leu Ile Asn Phe

305 310 315 320

Ile Arg Leu Lys Asn Pro Thr Val Glu Tyr Met Asn Ser Ile Tyr Asn
325 330 335
Pro Val Pro Trp Glu Lys Glu Glu Tyr Leu Lys Pro Val Leu Glu Asp
340 345 350
Asp Leu Leu Leu Gln Phe Asp Val Glu Asp Leu Tyr Glu Pro Val Ser
355 360 365
Val Pro Phe Ser Tyr Pro Asn Gly Leu Ser Glu Asn Thr Ser Val Val
370 375 380

Glu Lys Leu Lys His Met Glu Ala Arg Ala Leu Ser Ala Glu Ala Ala
385 390 395 400
Leu Ala Arg Ala Arg Glu Asp Leu Gln Lys Met Lys Gln Phe Ala Gln
405 410 415
Asp Phe Val Met His Thr Asp Val Arg Thr Cys Ser Ser Ser Thr Ser
420 425 430
Val Ile Ala Asp Leu Gln Glu Asp Glu Asp Gly Val Tyr Phe Ser Ser
435 440 445

Tyr Gly His Tyr Gly Ile His Glu Glu Met Leu Lys Asp Lys Ile Arg
450 455 460
Thr Glu Ser Tyr Arg Asp Phe Ile Tyr Gln Asn Pro His Ile Phe Lys
465 470 475 480
Asp Lys Val Val Leu Asp Val Gly Cys Gly Thr Gly Ile Leu Ser Met
485 490 495
Phe Ala Ala Lys Ala Gly Ala Lys Lys Val Leu Gly Val Asp Gln Ser
500 505 510

Glu Ile Leu Tyr Gln Ala Met Asp Ile Ile Arg Leu Asn Lys Leu Glu
515 520 525
Asp Thr Ile Thr Leu Ile Lys Gly Lys Ile Glu Glu Val His Leu Pro
530 535 540
Val Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Ser Glu Trp Met Gly Tyr Phe Leu
545 550 555 560

Leu Phe Glu Ser Met Leu Asp Ser Val Leu Tyr Ala Lys Asn Lys Tyr
565 570 575

Leu Ala Lys Gly Gly Ser Val Tyr Pro Asp Ile Cys Thr Ile Ser Leu
580 585 590
Val Ala Val Ser Asp Val Asn Lys His Ala Asp Arg Ile Ala Phe Trp
595 600 605
Asp Asp Val Tyr Gly Phe Lys Met Ser Cys Met Lys Lys Ala Val Ile
610 615 620
Pro Glu Ala Val Val Glu Val Leu Asp Pro Lys Thr Leu Ile Ser Glu
625 630 635 640

Pro Cys Gly Ile Lys His Ile Asp Cys His Thr Thr Ser Ile Ser Asp
645 650 655
Leu Glu Phe Ser Ser Asp Phe Thr Leu Lys Ile Thr Arg Thr Ser Met
660 665 670
Cys Thr Ala Ile Ala Gly Tyr Phe Asp Ile Tyr Phe Glu Lys Asn Cys
675 680 685
His Asn Arg Val Val Phe Ser Thr Gly Pro Gln Ser Thr Lys Thr His
690 695 700

Trp Lys Gln Thr Val Phe Leu Leu Glu Lys Pro Phe Ser Val Lys Ala
705 710 715 720
Gly Glu Ala Leu Lys Gly Lys Val Thr Val His Lys Asn Lys Lys Asp
725 730 735
Pro Arg Ser Leu Thr Val Thr Leu Thr Leu Asn Asn Ser Thr Gln Thr
740 745 750
Tyr Gly Leu Gln
755

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Acp

<400> 14

Xaa Pro Arg Lys Gln Leu Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro

1 5 10 15

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 15

Glu Gly His His His His His His

1 5

<210> 16

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 16

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala Ala Ala Ala Ala Val

1 5 10 15

Gly Pro Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ser Ala Val Pro Gly Gly Ala Gly

20 25 30

Pro Cys Ala Thr Val Ser Val Phe Pro Gly Ala Arg Leu Leu Thr Ile

35 40 45

Gly Asp Ala Asn Gly Glu Ile Gln Arg His Ala Glu Gln Gln Ala Leu

50 55 60

Arg Leu Glu Val Arg Ala Gly Pro Asp Ser Ala Gly Ile Ala Leu Tyr

65 70 75 80

Ser His Glu Asp Val Cys Val Phe Lys Cys Ser Val Ser Arg Glu Thr

85 90 95

Glu Cys Ser Arg Val Gly Lys Gln Ser Phe Ile Ile Thr Leu Gly Cys

100 105 110

Asn Ser Val Leu Ile Gln Phe Ala Thr Pro Asn Asp Phe Cys Ser Phe

115 120 125

Tyr Asn Ile Leu Lys Thr Cys Arg Gly His Thr Leu Glu Arg Ser Val

130 135 140

Phe Ser Glu Arg Thr Glu Glu Ser Ser Ala Val Gln Tyr Phe Gln Phe

145 150 155 160

Tyr Gly Tyr Leu Ser Gln Gln Gln Asn Met Met Gln Asp Tyr Val Arg

165 170 175

Thr Gly Thr Tyr Gln Arg Ala Ile Leu Gln Asn His Thr Asp Phe Lys

180 185 190

Asp Lys Ile Val Leu Asp Val Gly Cys Gly Ser Gly Ile Leu Ser Phe

195 200 205

Phe Ala Ala Gln Ala Gly Ala Arg Lys Ile Tyr Ala Val Glu Ala Ser

210 215 220

Thr Met Ala Gln His Ala Glu Val Leu Val Lys Ser Asn Asn Leu Thr

225 230 235 240

Asp Arg Ile Val Val Ile Pro Gly Lys Val Glu Glu Val Ser Leu Pro

245 250 255

Glu Gln Val Asp Ile Ile Ile Ser Glu Pro Met Gly Tyr Met Leu Phe

260 265 270

Asn Glu Arg Met Leu Glu Ser Tyr Leu His Ala Lys Lys Tyr Leu Lys

275 280 285

Pro Ser Gly Asn Met Phe Pro Thr Ile Gly Asp Val His Leu Ala Pro

290 295 300

Phe Thr Asp Glu Gln Leu Tyr Met Glu Gln Phe Thr Lys Ala Asn Phe

305 310 315 320

Trp Tyr Gln Pro Ser Phe His Gly Val Asp Leu Ser Ala Leu Arg Gly

325 330 335

Ala Ala Val Asp Glu Tyr Phe Arg Gln Pro Val Val Asp Thr Phe Asp

340 345 350

Ile Arg Ile Leu Met Ala Lys Ser Val Lys Tyr Thr Val Asn Phe Leu
355 360 365
Glu Ala Lys Glu Gly Asp Leu His Arg Ile Glu Ile Pro Phe Lys Phe
370 375 380
His Met Leu His Ser Gly Leu Val His Gly Leu Ala Phe Trp Phe Asp

385 390 395 400
Val Ala Phe Ile Gly Ser Ile Met Thr Val Trp Leu Ser Thr Ala Pro
405 410 415
Thr Glu Pro Leu Thr His Trp Tyr Gln Val Arg Cys Leu Phe Gln Ser
420 425 430
Pro Leu Phe Ala Lys Ala Gly Asp Thr Leu Ser Gly Thr Cys Leu Leu
435 440 445
Ile Ala Asn Lys Arg Gln Ser Tyr Asp Ile Ser Ile Val Ala Gln Val

450 455 460
Asp Gln Thr Gly Ser Lys Ser Ser Asn Leu Leu Asp Leu Lys Asn Pro
465 470 475 480
Phe Phe Arg Tyr Thr Gly Thr Thr Pro Ser Pro Pro Pro Gly Ser His
485 490 495
Tyr Thr Ser Pro Ser Glu Asn Met Trp Asn Thr Gly Ser Thr Tyr Asn
500 505 510
Leu Ser Ser Gly Met Ala Val Ala Gly Met Pro Thr Ala Tyr Asp Leu

515 520 525
Ser Ser Val Ile Ala Ser Gly Ser Ser Val Gly His Asn Asn Leu Ile
530 535 540
Pro Leu Gly Ser Ser Gly Ala Gln Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser
545 550 555 560
Ala His Tyr Ala Val Asn Ser Gln Phe Thr Met Gly Gly Pro Ala Ile
565 570 575
Ser Met Ala Ser Pro Met Ser Ile Pro Thr Asn Thr Met His Tyr Gly

580 585 590
Ser Glu Gly His His His His His His

595 600

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 17

His His His His His His

1 5