



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0013112
(43) 공개일자 2024년01월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7040063
- (22) 출원일자(국제) 2022년04월21일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년11월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/060579
- (87) 국제공개번호 WO 2022/223704
국제공개일자 2022년10월27일
- (30) 우선권주장
21382343.8 2021년04월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
편다시오 프리바다 인스티튜트 드인베스티가시오
온콜로지카 데 발 헤브론
스페인 이-08035 바르셀로나 115-117 나자렛 에디
피시 셀렉스
유니버시티에이트 드 바르셀로나
스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레
이삭 4 센트로 데 페이턴테스 유비
편다시오 프리바다 인스티튜트 카탈라나 드 르
세르카 아이 에스투디스 아반카츠
스페인 이-08010 바르셀로나, 23, 파세이그 루이
스 컴패니즈
- (72) 발명자
가르시아 팔머 헥터
스페인 이-08035 바르셀로나 115-117 나자렛 편다
시오 프리바다 인스티튜트 드인베스티가시오 온콜
로지카 데 발 헤브론
푸이그 포레일 이사벨
스페인 이-08035 바르셀로나 115-117 나자렛 편다
시오 프리바다 인스티튜트 드인베스티가시오 온콜
로지카 데 발 헤브론
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 과증식성 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물

(57) 요약

본 발명은 과증식성 장애를 치료하는데 이용하기 위한 2-아미노티아졸 또는 2-아미노옥사졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이러한 화합물을 이용한 과증식성 장애의 치료 및/또는 예방 방법, 및 이러한 유도체의 새로운 하위군에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/429 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

타베네로 카를라 조셉

스페인 이-08035 바르셀로나 115-117 나자렛 편다
시오 프리바다 인스티튜트 드인베스티가시오 온콜
로지카 데 발 헤브론

갈데아노 칸타도르 카를로스

스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레이
삭 4 센트르 드 페이턴즈 드 라 유비 유니버시데이
트 드 바르셀로나

무노즈-토레로 로페즈-이바라 디에고

스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레이
삭 4 센트르 드 페이턴즈 드 라 유비 유니버시데이
트 드 바르셀로나

바릴 알론소 하비에르

스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레이
삭 4 센트르 드 페이턴즈 드 라 유비 유니버시데이
트 드 바르셀로나

루이즈 카르모나 세르지오

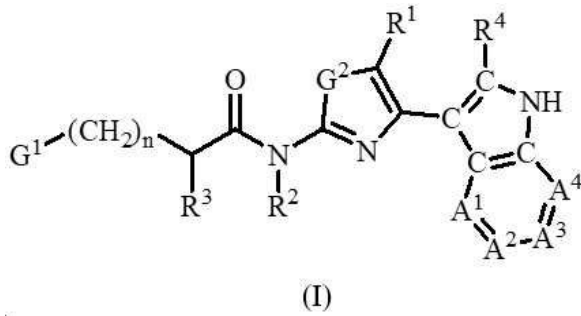
스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레이
삭 4 센트르 드 페이턴즈 드 라 유비 유니버시데이
트 드 바르셀로나

명세서

청구범위

청구항 1

과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

- n은 0 또는 1이고;
 - G¹은 (CH₂)_n 기에 부착된 5원성 고리를 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로서, 5원성 고리는 선택적으로 다른 고리와 축합되고, 헤테로방향족 고리 시스템은 고리 시스템에 O, S 및 N으로부터 선택되는 원자 1-3개를 포함할 수 있으며, 고리 시스템은:
 - a) 비-치환되거나,
 - b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는
 - c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬닐, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 N-치환되고,
- 여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이종 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;
- G²는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 - R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 - R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 - R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 - A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴를 함유한 고리는 방향족이고;

● R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, G¹이 선택적으로 치환된 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로방향족 고리 시스템인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (CH₂)_n 기에 부착된 G¹의 5원성 고리가 N, S 및 O로부터 선택되는 이종원자 1 또는 2개를 함유하는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, G¹이, 모두 제1항에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는, 1*H*-인돌-3-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일, 1*H*-인돌-2-일, 벤조[*d*]옥사졸-2-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일, 벤조[*b*]티오펜-2-일, 티오펜-2-일, 벤조[*b*]푸란-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, G²가 S인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 수소 원자 및 메틸로부터 선택되고, R² 및 R³는 독립적으로 수소 원자 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A², A³ 및 A⁴가 CR인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나인, 화합물:

- 2-이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(1*H*-인돌-2-일)-N-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;

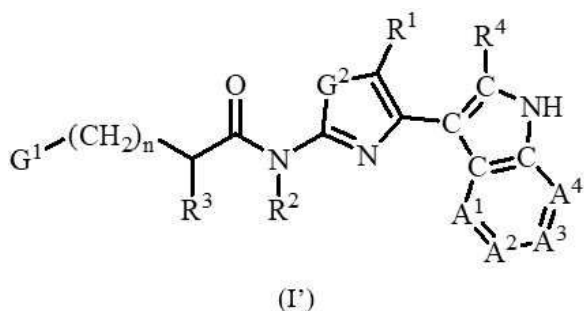
- 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드;
 - 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[5-플루오로-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드; 및
- 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 암인, 화합물.

청구항 11

식 (I')의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

- *n*은 0 또는 1이고;

● G^1 은 벤조[d]옥사졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조[b]티오펜릴, 벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸릴, 1H-이미다졸-4-일, 인돌-2-일 및 벤조푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로방향족 고리 시스템이고, 고리 시스템은:

● a) 비-치환되거나,

● b) 할로젠 원자, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, C_{1-4} -알킬-NH-, C_{1-4} -알킬-S-, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{2-4} -알킬, C_{3-4} -알킬닐-O-, C_{3-4} -알킬닐-NH-, C_{3-4} -알킬닐-S-, -OH, HO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{1-4} -알킬-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{1-4} -알킬-, -SH, HS- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{1-4} -알킬-, -CN, NC- C_{1-4} -알킬, -COOH, HOOC- C_{1-4} -알킬, -COO- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, -CONH- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬-, 아지도, 아지도- C_{1-4} -알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나,

● c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{3-4} -알킬닐, HO- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{2-4} -알킬-, H₂N- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{2-4} -알킬-, HS- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{2-4} -알킬-, NC- C_{1-4} -알킬, HOOC- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬- 및 아지도- C_{2-4} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1개로 N-치환되고.

여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이종 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;

● G^2 는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

● R^1 은 수소, 불소 및 C_{1-4} 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;

● R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;

● R^4 는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

● A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 를 함유한 고리는 방향족이고;

● R은 수소, 할로젠 원자, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, C_{1-4} -알킬-NH-, C_{1-4} -알킬-S-, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{2-4} -알킬, C_{3-4} -알킬닐-O-, C_{3-4} -알킬닐-NH-, C_{3-4} -알킬닐-S-, -OH, HO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{1-4} -알킬-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{1-4} -알킬-, -SH, HS- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{1-4} -알킬-, -CN, NC- C_{1-4} -알킬, -COOH, HOOC- C_{1-4} -알킬, -COO- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, -CONH- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬-, 아지도, 아지도- C_{1-4} -알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 12

제1항에 있어서, R^1 이 수소 및 C_{1-4} 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, G^2 가 S인, 화합물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 원자 및 메틸로부터 선택되고, R^2 및 R^3 가 독립적으로 수소 원자 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 , A^3 및 A^4 가 CR인, 화합물.

청구항 16

제11항에 있어서, 하기 화합물들 중 하나인, 화합물:

- 2-이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드;
 - 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[5-플루오로-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드; 및
- 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

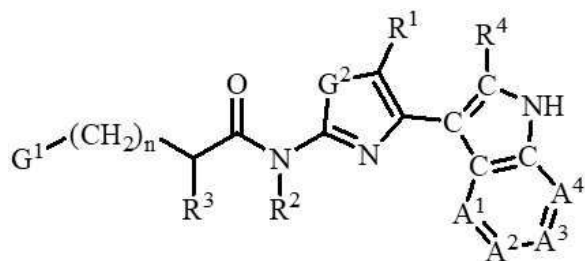
청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따라 정의되는 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를

포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

과증식성 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약제의 제조에 있어 식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도:



(I)

상기 식에서,

- n은 0 또는 1이고;
- G¹은 (CH₂)_n 기에 부착된 5원성 고리를 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로서, 5원성 고리는 선택적으로 다른 고리와 축합되고, 헤테로방향족 고리 시스템은 고리 시스템에 O, S 및 N으로부터 선택되는 원자 1-3개를 포함할 수 있으며, 고리 시스템은:

- a) 비-치환되거나,
- b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬, C₃₋₄-알킬, C₃₋₄-알킬-O-, C₃₋₄-알킬-NH-, C₃₋₄-알킬-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는
- c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 N-치환되고,

여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;

- G²는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄-알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴를 함유한 고리는 방향족이고;
- R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬, C₃₋₄-알킬, C₃₋₄-알킬-O-, C₃₋₄-알킬-NH-, C₃₋₄-알킬-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂,

$H_2N-C_{1-4}-알킬$, $C_{1-2}-알킬-NH-C_{1-4}-알킬-$, $-SH$, $HS-C_{1-4}-알킬$, $C_{1-2}-알킬-S-C_{1-4}-알킬-$, $-CN$, $NC-C_{1-4}-알킬$, $-COOH$, $HOOC-C_{1-4}-알킬$, $-COO-C_{1-2}-알킬$, $C_{1-2}-알킬-OCO-C_{1-4}-알킬-$, $-CONH_2$, $H_2NCO-C_{1-4}-알킬$, $-CONH-C_{1-2}-알킬$, $C_{1-2}-알킬-NHCO-C_{1-4}-알킬-$, 아지도, 아지도- $C_{1-4}-알킬$ 및 $-NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 19

제18항에 있어서, R^1 이 수소 및 $C_{1-4}-알킬$ 기들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, G^1 이 선택적으로 치환된 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로방향족 고리 시스템인, 용도.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $(CH_2)_n$ 기에 부착된 G^1 의 5원성 고리가 N, S 및 O로부터 선택되는 이종원자 1 또는 2개를 함유하는, 용도.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 이, 모두 제1항에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는, 1*H*-인돌-3-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일, 1*H*-인돌-2-일, 벤조[*d*]옥사졸-2-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일, 벤조[*b*]티오펜-2-일, 티오펜-2-일, 벤조[*b*]푸란-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 가 S인, 용도.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 원자 및 메틸로부터 선택되고, R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소 원자 및 메틸로부터 선택되는, 용도.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 , A^3 및 A^4 가 CR인, 화합물.

청구항 26

제18항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나인, 용도:

- 2-이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;

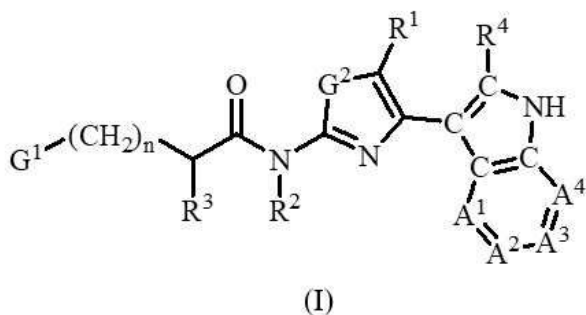
- *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드;
 - 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[5-플루오로-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드; 및
- 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 암인, 용도.

청구항 28

식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 과증식성 장애의 치료 및/또는 예방 방법:



상기 식에서,

- *n*은 0 또는 1이고;
- *G*¹은 (CH₂)_{*n*} 기에 부착된 5원성 고리를 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로서, 5원성 고리는 선택적으로

다른 고리와 축합되고, 헤테로방향족 고리 시스템은 고리 시스템에 O, S 및 N으로부터 선택되는 원자 1-3개를 포함할 수 있으며, 고리 시스템은:

- a) 비-치환되거나,
- b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는
- c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬닐, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 N-치환되고,

여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;

- G²는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴를 함유한 고리는 방향족이고;
- R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 29

제28항에 있어서, R¹이 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, G¹이 선택적으로 치환된 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로방향족 고리 시스템인, 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, (CH₂)_n 기에 부착된 G¹의 5원성 고리가 N, S 및 O로부터 선택되는 이종원자 1 또는 2개를 함유하는, 방법.

청구항 32

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, G^1 이, 모두 제1항에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는, 1*H*-인돌-3-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일, 1*H*-인돌-2-일, 벤조[*d*]옥사졸-2-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일, 벤조[*b*]티오펜-2-일, 티오펜-2-일, 벤조[*b*]푸란-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 가 S인, 방법.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 원자 및 메틸로부터 선택되고, R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소 원자 및 메틸로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 , A^3 및 A^4 가 CR인, 방법.

청구항 36

제28항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나인, 방법:

- 2-이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
- *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
- 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
- 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드;
- 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;

- 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - *N*-[5-플루오로-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드; 및
- 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 암인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 바람직하지 않은 통제를 벗어난 세포 증식은 소위 과증식성 장애의 근원이 되며, 이러한 통제를 벗어난 세포 증식에 대한 약리학적 치료가 이러한 과증식성 장애를 예방하거나 또는 치료하는데 바람직하다.

[0003] TET2 효소는 DNA에서 5-메틸시토신을 5-하이드록시메틸시토신 및 기타 산화된 메틸시토신으로 산화한다. 게놈에서 시토신 염기의 DNA 메틸화 패턴은 유전자 발현과 밀접하게 연관되어 있으며, 과증식성 장애에서 종종 DNA 메틸화 이상이 관찰된다. TET2 단백질의 탈-규제는 다양한 과증식성 장애 및 암 표현형을 촉진한다 (예, Rasmussen and Helin, "Role of the TET enzymes in DNA methylation, development and cancer" *Genes & Dev.* 2016, 30, 733, a review with 149 references).

[0004] 직접 또는 간접적인 TET2 조절은 과증식성 질환을 치료하거나 및/또는 예방하는데 유용한 다양한 유익한 생물학적 효과와 연관되어 있다 (예, Bates, "Epigenetic Therapies for Cancer", *N. Eng. J. Med.* 2020, 383, 651) (예, Yue and Rao, "TET family dioxygenases and the TET activator vitamin C in immune response and cancer" *Blood* 2020, 136, 1394).

[0005] 특히 구체적으로, 하기 인용된 문헌들은 다양한 암에서 TET2 돌연변이의 연관성을 언급하고 있다: 백혈병 (*Leukaemia* 2012, 26, 934), 림프종 (*Genome Med.* 2015, 7:9), 혈액암 (*Int. J. Hematol.* 2017, 105, 17), 골수이형성 증후군 (*Front. Oncol.* 2019, 9, 210), 자궁내막암 (*Carcinogenesis* 2014, 35, 2068), 모세포성 형질 세포양 수지세포 신생물 (*Br. J. Haematol.* 2011, 153, 402), 본태성 혈소판 증가증 (*Leukaemia* 2009, 23, 905), 골수섬유증 (*Leukaemia* 2009, 23, 905), 세자리 증후군 (*Nat. Genet.* 2015, 47, 1465), 흉선암 (*Sci. Rep.* 2014, 4:7336), 췌장 편평 세포암 (*Oncotarget* 2017, 8, 14620).

[0006] TET2의 활성 저하 역시 다른 몇몇 암들에서 언급된 바 있다: 육종 (*Nat. Commun.* 2013, 4, 2166), 부갑상선 암 (*Endocr. Relat. Cancer* 2017, 24, 319), 구강 편평 상피암 (*Anticancer Res.* 2013, 33, 4325), 식도 편평 상피암 (*Oncotarget* 2015, 6, 23372), 소장 신경내분비 종양 (*BMC Cancer* 2018, 18:764), 소아 불응성 혈구 감소증 (*Leukaemia Res.* 2015, 39, 1103), 간세포암 (*Clin. Epigenetics* 2015, 7:98), 교모세포종 (*Oncotarget* 2018, 9, 25922), 두경부암 (*Oncotarget* 2018, 9, 24480), 자궁경부 편평 세포암 (*Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016, 46, 427), 요로상피암 (*Epigenetics* 2014, 9, 760), 고형 유두상 유방 암종 (*Histopathology* 2018, 73, 339), IDH1 및 IDH2 돌연변이 암 (*Genes & Dev.* 2016, 30, 733) 및 흑색종 (*Cell* 2012, 150, 1135).

[0007] TET2의 역할은 다른 혈액학적 과증식성 장애에서도 언급된 바 있다: 전신성 비만세포증 (*Leukaemia* 2009, 23, 900), 적혈구 생성 (*Mol. Cel. Biol.* 2014, 34, 989), 과립구 분화 (*Blood* 2011, 118, 2551), 클론성 조혈증 (*Blood* 2017, 130, 753), 진성 다혈구증 (*Leukaemia* 2009, 23, 905), 혈소판감소증 (*Leukaemia* 2009, 23,

905), 골수섬유증 (*Leukaemia* 2009, 23, 905), 재생 불량성 빈혈 (*Haematologica* 2015, 100:e172), 난치성 빈혈 (*Haematologica* 2010, 95, 518), 베타-지중해 빈혈 (*Chin. J. Intern. Med.* 2018, 57, 206), 및 특발성 과다호산구 증가증 (*PLoS ONE* 2017, 12:e0185602).

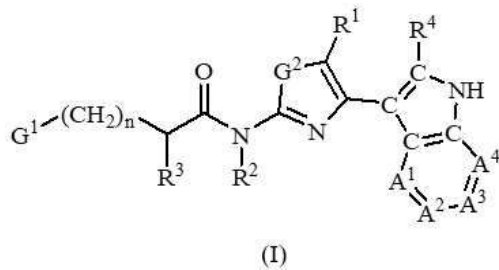
[0008] TET2는 조혈에서도 다면 발현적인 역할을 하며, 이의 돌연변이는 여러 병리학적 과정에서 언급된 바 있다: 죽상 동맥경화증 (*Science* 2017, 35, 842), 재협착증 (*Circulation* 2013, 128, 2047), 동맥류 (*PLoS ONE* 2015, 10, e0121104), 심부전 (*J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71, 875), 관상 동맥 질환 (*Nat. Commun.* 2019, 10, 1251) 및 폐 동맥 고혈압 (*Circulation* 2020, 141, 1986).

[0009] 과증식성 질환에서 TET2의 중요성에도 불구하고, 아직까지 TET2를 직접 표적으로 하는 강력한 화합물은 시판되지 않았다.

발명의 내용

[0010] 본 발명자들은 놀랍게도 특정 2-아미노티아졸 또는 2-아미노옥사졸 유도체가 부적절한 세포 증식을 낮추어 이러한 화합물을 과증식성 장애를 예방 및/또는 치료하는데 적합하게 만든다는 것을 알게 되었다.

[0011] 이에, 제1 측면에서, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 이용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



[0012]

상기 식에서,

[0014] ● n은 0 또는 1이고;

[0015] ● G¹은 (CH₂)_n 기에 부착된 5원성 고리를 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로서, 5원성 고리는 선택적으로 다른 고리와 축합되고, 헤테로방향족 고리 시스템은 고리 시스템에 O, S 및 N으로부터 선택되는 원자 1-3개를 포함할 수 있으며, 고리 시스템은:

[0016] ● a) 비-치환되거나,

[0017] ● b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는

[0018] ● c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬닐, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 N-치환되고,

[0019] 여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;

[0020] ● G²는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] ● R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] ● R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0023] ● R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

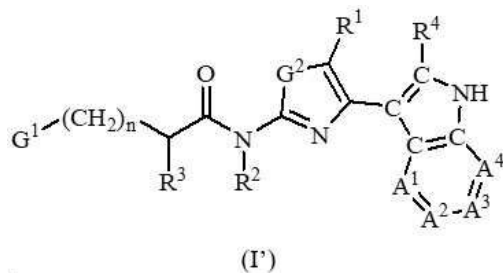
[0024] ● A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 를 함유한 고리는 방향족이고;

[0025] ● R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알키닐, C₃₋₄-알키닐-O-, C₃₋₄-알키닐-NH-, C₃₋₄-알키닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 제2 측면에서, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 의약제의 제조에 있어 제1 측면에 따라 정의되는 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0027] 제3 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에 따라 정의되는 화합물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 과중식성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0028] 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에서 정의되는 화합물 군으로부터 선택되는 새로운 화합물 하위군에 관한 것이다. 이러한 하위군은 식 I'에 의해 정의되는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.



[0029] (I')

[0030] 상기 식에서,

[0031] ● n 은 0 또는 1이고;

[0032] ● G^1 은 벤조[*d*]옥사졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 벤조[*b*]티오펜일, 벤조[*d*]이미다조[2,1-*b*]티아졸릴, 1*H*-이미다졸-4-일, 인돌-2-일 및 벤조푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로방향족 고리 시스템이고, 고리 시스템은:

[0033] ● a) 비-치환되거나,

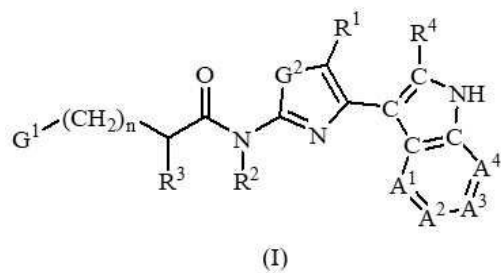
[0034] ● b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나;

[0035] ● 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬닐, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1개로 N-치환되고,

- [0036] 여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;
- [0037] ● G²는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0038] ● R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0039] ● R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄ 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0040] ● R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0041] ● A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴를 함유한 고리는 방향족이고;
- [0042] ● R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 제5 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에서 정의되는 하나 이상의 화합물 및 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 부가적인 화합물을 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- [0044] 제6 측면에서, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 제1 측면에서, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



- [0046]
- [0047] 상기 식에서,
- [0048] ● n은 0 또는 1이고;
- [0049] ● G¹은 (CH₂)_n 기에 부착된 5원성 고리를 포함하는 헤테로방향족 고리 시스템으로서, 5원성 고리는 선택적으로 다른 고리와 축합되고, 헤테로방향족 고리 시스템은 고리 시스템에 O, S 및 N으로부터 선택되는 원자 1-3개를 포함할 수 있으며, 고리 시스템은:
- [0050] ● a) 비-치환되거나,
- [0051] ● b) 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-

알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는

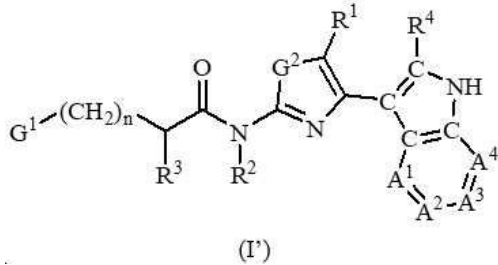
- [0052] ● c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₃₋₄-알킬닐, HO-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₂₋₄-알킬-, H₂N-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₂₋₄-알킬-, HS-C₂₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₂₋₄-알킬-, NC-C₁₋₄-알킬, HOOC-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬- 및 아지도-C₂₋₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 N-치환되고,
- [0053] 여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;
- [0054] ● G²는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0055] ● R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0056] ● R² 및 R³는 독립적으로 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0057] ● R⁴는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0058] ● A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴를 함유한 고리는 방향족이고;
- [0059] ● R은 수소, 할로젠 원자, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬-NH-, C₁₋₄-알킬-S-, C₁₋₄-알킬-SO-, C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₂₋₄-알킬닐, C₃₋₄-알킬닐-O-, C₃₋₄-알킬닐-NH-, C₃₋₄-알킬닐-S-, -OH, HO-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-O-C₁₋₄-알킬-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-NH-C₁₋₄-알킬-, -SH, HS-C₁₋₄-알킬, C₁₋₂-알킬-S-C₁₋₄-알킬-, -CN, NC-C₁₋₄-알킬, -COOH, HOOC-C₁₋₄-알킬, -COO-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-OCO-C₁₋₄-알킬-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-알킬, -CONH-C₁₋₂-알킬, C₁₋₂-알킬-NHCO-C₁₋₄-알킬-, 아지도, 아지도-C₁₋₄-알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0060] 또한, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 의약품의 제조에 있어 식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0061] 또한, 본 발명은 개체에 식 (I)의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0062] 본 발명의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및 제6 측면의 특정 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, R¹은 수소, 불소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 수소 및 C₁₋₄-알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0063] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 특정 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, G¹은 선택적으로 치환된 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로방향족 고리 시스템으로, 바람직하게는 단환식 또는 이환식 고리 시스템으로 선택된다.
- [0064] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 특정 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, G¹은 선택적으로 다른 고리와 융합된 N, S 및 O로부터 선택되는 이종원자 1 또는 2개를 함유한 5원성 고리를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로방향족 고리 시스템이다. 헤테로방향족 고리 시스템은 단환식, 이환식 또는 삼환식 시스템일 수 있다.
- [0065] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 특정 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, (CH₂)_n 기에 부착된 5원성 고리는 N, S 및 O로부터 선택되는 이종원자 1 또는 2개를 포함한다.
- [0066] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, G¹은 1*H*-인돌-3-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일, 1*H*-인돌-2-일, 벤조[*d*]옥사졸-2-일, 이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일, 벤조[*b*]티오펜-2-일, 티오펜-2-일, 벤조[*b*]푸란-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터

선택되며, 이들 모두 선택적으로 제1 측면에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0067] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, G^2 는 S이다.
- [0068] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, R^1 은 수소 원자 및 메틸로부터 선택된다.
- [0069] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소 원자 및 메틸로부터 선택된다.
- [0070] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물에서, A^2 , A^3 및 A^4 는 CR이다.
- [0071] 본 발명의 제1, 제2 및 제3 측면의 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 사용하기 위한 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0072] ● 2-이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0073] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0074] ● 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0075] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0076] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드;
 - [0077] ● 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0078] ● 2-(1*H*-인돌-2-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0079] ● 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0080] ● N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - [0081] ● N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - [0082] ● 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0083] ● 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0084] ● 2-(1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0085] ● 3-(1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - [0086] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N-메틸-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드;
 - [0087] ● 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0088] ● 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0089] ● 2-(벤조푸란-2-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0090] ● 2-(4-브로모티오펜-2-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0091] ● N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드;
 - [0092] ● 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-N[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0093] ● N[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
 - [0094] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0095] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0096] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-N[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
 - [0097] ● N[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;

- [0098] ● 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드;
- [0099] ● *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드;
- [0100] ● *N*-[5-플루오로-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드; 및
- [0101] 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0102] 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에서 정의되는 화합물 군으로부터 선택되는 새로운 화합물 하위군에 관한 것이다. 이러한 하위군은 식 (I')에 의해 정의되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.



- [0103] .
- [0104] 상기 식에서,
- [0105] ● n 은 0 또는 1이고;
- [0106] ● G^1 은 벤조[*d*]옥사졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 벤조[*b*]티오펜릴, 벤조[*d*]이미다조[2,1-*b*]티아졸릴, 1*H*-이미다졸-4-일, 인돌-2-일 및 벤조푸란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로방향족 고리 시스템이고, 고리 시스템은:
- [0107] ● a) 비-치환되거나,
- [0108] ● b) 할로겐 원자, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, C_{1-4} -알킬-NH-, C_{1-4} -알킬-S-, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{2-4} -알킬닐, C_{3-4} -알킬닐-O-, C_{3-4} -알킬닐-NH-, C_{3-4} -알킬닐-S-, -OH, HO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{1-4} -알킬-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{1-4} -알킬-, -SH, HS- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{1-4} -알킬-, -CN, NC- C_{1-4} -알킬, -COOH, HOOC- C_{1-4} -알킬, -COO- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, -CONH- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬-, 아지도, 아지도- C_{1-4} -알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1-3개로 C-치환되거나, 또는
- [0109] ● c) 고리 시스템이 질소 원자를 함유하는 경우, 고리 시스템은 선택적으로 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{3-4} -알킬닐, HO- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{2-4} -알킬-, H₂N- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{2-4} -알킬-, HS- C_{2-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{2-4} -알킬-, NC- C_{1-4} -알킬, HOOC- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬- 및 아지도- C_{2-4} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 1개로 N-치환되고,
- [0110] 여기서, -OH, -NH₂ 또는 -SH 치환기가 고리 시스템에 존재할 경우, 이는 탄소-이중 원자 단일 또는 이중 결합에 인접하지 않으며;
- [0111] ● G^2 는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0112] ● R^1 은 수소, 불소 및 C_{1-4} 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0113] ● R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬 기들로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0114] ● R^4 는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0115] ● A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 는 각각 독립적으로 N 및 CR 중 어느 하나이고, 여기서 A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 를 함유한 고리는 방향족이고;
- [0116] ● R은 수소, 할로겐 원자, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, C_{1-4} -알킬-NH-, C_{1-4} -알킬-S-, C_{1-4} -알킬-SO-, C_{1-4} -알킬-SO₂-,

C_{2-4} -알킬닐, C_{3-4} -알킬닐-O-, C_{3-4} -알킬닐-NH-, C_{3-4} -알킬닐-S-, -OH, HO- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-O- C_{1-4} -알킬-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-NH- C_{1-4} -알킬-, -SH, HS- C_{1-4} -알킬, C_{1-2} -알킬-S- C_{1-4} -알킬-, -CN, NC- C_{1-4} -알킬, -COOH, HOOC- C_{1-4} -알킬, -COO- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-OCO- C_{1-4} -알킬-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -알킬, -CONH- C_{1-2} -알킬, C_{1-2} -알킬-NHCO- C_{1-4} -알킬-, 아지도, 아지도- C_{1-4} -알킬 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 헤테로방향족 고리 시스템은, 고리 시스템이 방향족이고 하나 이상의 고리의 일부분으로서 하나 이상의 이종원자를 함유한, 하나 이상의 융합된 고리를 포함하는 고리 시스템을 지칭하기 위해 사용된다. 고리 시스템은 고리 하나 (단환식 고리 시스템), 고리 2개 (이환식 고리 시스템), 고리 3개 (삼환식 고리 시스템) 또는 고리 4개 이상 (다환식 고리 시스템)을 포함할 수 있다. 고리의 탄소 원자는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다. G¹의 헤테로방향족 고리 시스템은 식 (I) 및 (I')의 화합물의 (CH₂)_n 기에 부착된 하나 이상의 5원성 고리를 포함한다. 헤테로방향족 고리 시스템은 고리의 일부로 C, O, S 및/또는 N 원자를 포함한다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 알킬은 선형 또는 분지형의 탄화수소 라디칼 (C_nH_{2n+1})을 지칭하기 위해 사용된다. 그 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 2-펜틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 3-펜틸, 1-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, *n*-헥실, 3-헥실, 2-에틸부틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸부틸, 2,3-다이메틸부틸, 2-메틸-1-펜틸 및 3-메틸-1-펜틸 등이 있다. 바람직한 구현예에서, 알킬 기는 탄소 원자 1-4개, 바람직하게는 탄소 원자 1-2개를 가지며, 가장 바람직하게는 알킬 기는 메틸이다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 C₁₋₄-알콕시는 산소 원자에 연결된 선형 또는 분지형의 C₁₋₄ 알킬 기 (C_nH_{2n+1}O-)를 가지고, n이 1-4인, 라디칼을 지칭하기 위해 사용된다. 바람직한 알콕시 라디칼로는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시 및 *tert*-부톡시 등이 있다.

[0120] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 알킬닐은 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형의 탄화수소 라디칼 (C_nH_{2n-3})을 지칭하기 위해 사용된다.

[0121] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 아지도는 기 -N₃를 지칭하기 위해 사용된다.

[0122] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 할로겐 원자는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 원자, 바람직하게는 브롬, 불소 또는 염소 원자를 지칭하기 위해 사용된다.

[0123] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은, 인간에 투여하였을 경우, 생리학적으로 용인되며, 전형적으로 알레르기 반응이나 또는 위 경련, 어지럼증 등과 같은 비슷한 좋지 않은 반응을 유발하지 않는, 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 동물, 특히 인간에 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인지되는 약전에 등재되어 있거나 또는 연방 또는 주 정부의 규제 기관으로부터 승인된 것을 의미한다.

[0124] 나아가, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 수여체에 투여시 본원에 기술된 화합물을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 염의 염을 의미한다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염, 염기 부가 염 또는 금속 염일 수 있으며, 이는 통례적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유한 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 예를 들어 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물 또는 유기 용매 또는 이 둘다의 혼합물 중에 적절한 염기 또는 산과 화학량론적인 함량으로 반응시켜, 제조한다. 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다. 산 부가 염의 예로는 미네랄 산 부가 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 및 유기 산 부가 염, 예를 들어, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 사이트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 및 *p*-톨루엔설포네이트 등이 있다. 염기 부가 염의 예로는 무기 염, 예를 들어, 암모늄, 및 유기 염기 염, 예를 들어, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, *N,N*-다이알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민, 글루카민 및 유기 아미노산 염 등이 있다. 금속 염의 예로는 예를 들어, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 리튬 염 등이 있다.

[0125] 용어 "과증식성 장애"는 바람직하지 않은 비-통제된 세포 증식을 수반하는 장애를 지칭한다. 과증식성 장애는 양성 또는 악성 (암)일 수 있다. 용어 "암"은 따라서 비정상적인 비통제된 세포 분열에 의해 유발되는 임의의

악성 증식 또는 종양을 지칭하며; 이는 림프계나 혈류를 통해 신체 다른 부위로 퍼질 수 있으며, 이는 고형 종양 및 혈액-매개 종양을 모두 망라한다.

[0126] 암의 예로는 a) 암종 (예, 부갑상선 암종, 흉선 암종, 편평 세포 암종, 비-소 세포 폐 암종, 소-세포 폐 암종, 침습적인 관상 암종 (ductal carcinoma), 유관 제자리암, 전립선 암종, 선암종, 췌장 암종, 결장직장 암종, 요로상피암, 자궁내막암, 편평 상피암 (squamous carcinoma)(즉, 두경부암, 구강 편평 상피암 (즉, 두경부, 갑상선, 식도, 폐, 음경, 전립선, 질 및 자궁경부 또는 방광), 간세포성 암종, 고형 유두상 암종, 신장 세포 암종 및 난소 암종); b) 육종, 예를 들어, 뼈 육종 (즉, 골육종, 연골육종, 미분화된 (poorly differentiated) 둥근/방추형 세포 종양, 예를 들어, 유잉 육종, 혈관내피종, 혈관육종, 섬유육종, 근섬유육종, 척색종, 예나멜 상피종, 지방육종, 평활근육종, 악성 말초 신경초 종양, 횡문근육종, 활막 육종 및 악성 고립성 섬유성 종양) 및 연조직 육종 (즉, 지방육종, 비정형 지방종성 종양, 융기성 피부 섬유육종, 악성 고립성 섬유성 종양, 염증성 근섬유모세포성 종양, 저-등급 근섬유모세포성 육종, 섬유육종, 점액섬유육종, 저-등급 섬유점액성 종양, 연조직의 자이언트 세포 종양, 평활근육종, 악성 사구체 종양, 횡문근육종, 혈관내피종, 연조직의 혈관육종, 골격의 골육종, 위장 기질 종양, 악성 (GIST), 악성 말초 신경초 종양, 악성 트리톤 종양 (Triton tumour), 악성 파립 세포 종양, 악성 골화 섬유점액 종양, 달리 분류되지 않은 기질 육종, 악성 인산뇨성 간염 종양, 활막 육종, 상피모양 육종, 포상연부육종, 연조직의 투명 세포 육종, 골격의 점액성 연골육종, 골격의 유원육종, 결합조직 형성 소원형 세포 종양, 신외 간상 종양, 혈관주위 상피모양 세포 종양, 달리 분류되지 않은, 혈관내막 육종, 미분화 방추 세포 육종, 미분화 다형성 육종, 미분화 원형 세포 육종, 미분화 상피모양 육종, 및 미분화 육종, 달리 분류되지 않은); c) 조혈성 및 림프성 조직의 종양, 예를 들어 림프종 (즉, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (즉, 미만성 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 말초 T-세포 림프종, 예를 들어 세자리 질환, 버킷 림프종 및 림프모구성 림프종), 만성 림프성 백혈병 (CLL) 및 소형 림프성 림프종 (SLL)), 백혈병 (급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 만성 호중구성 백혈병 (CNL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 원발성 다혈구증 (예, 진성 다혈구증 (PV)), 원발성 골수섬유증 (PMF), 본태성 혈소판 증가증 (ET), 만성 호산성 백혈병, 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN) 및 급성 단핵구성 백혈병 (AMoL)) 및 골수종; d) 생식 세포 종양, 예를 들어 배아세포종 (미분화배세포종 및 정상피종 등), 배아성 암종, 내배엽종 종양, 난황낭 종양 (EST, YST)으로도 알려져 있음, 융모암, 기형종 (성숙 기형종, 유피 낭종, 미성숙 기형종 및 악성 형질전환을 동반한 기형종), 다배아종 및 생식샘모세포종), 골수이형성 증후군 (즉, 한계열 형성이상 (unilineage dysplasia)을 동반한 불응성 혈구 감소증, 환상 철적모구를 동반한 불응성 빈혈, 다계열 형성이상을 동반한 불응성 혈구 감소증, 모세포 증가 불응성 빈혈, 소아 불응성 혈구 감소증 및 재생 불량성 빈혈), 및 e) 모세포종, 예를 들어 간모세포종, 수모세포종, 신장모세포종, 신경모세포종, 췌장모세포종, 가슴막폐 모세포종, 망막모세포종 및 다형성 교모세포종; f) 흑색종, 및 g) 기타 다양한 암, 예를 들어 IDH1-돌연변이 암 및 IDH2-돌연변이 암, 자궁암, 예를 들어 임신성 융모성 질환, 자궁내막암, 자궁경부암 및 자궁 육종; 신경내분비 종양, 예를 들어 소장 신경내분비 종양, 전형적인 폐 유암종 종양 및 술잔세포 유암종 등이 있다.

[0127] 용어 "양성 과증식성 장애"는 양성 종양, 예를 들어 혈관종, 간세포성 선종, 해면상 혈관종, 국소 결절성 과형성증, 청신경초종, 신경섬유종, 담관 선종, 담관 낭성종, 섬유종, 지방종, 평활근종, 중피종, 기형종, 점액종, 결절 재생 과형성증, 트라코마 및 화농성 육아종과 같은 장애를 지칭한다. 비-악성 과증식성 장애의 다른 유형은 수술 중 신체 조직 손상, 장기 이식 관련 증식성 반응, 비정상적인 혈관신생으로 인한 비정상적인 세포 증식으로, 예를 들어 류마티스 관절염에 수반되는 비정상적인 혈관신생, 허혈성-재관류 관련 뇌 부종 및 상해, 피질 허혈증, 난소 과형성증 및 과다 혈관증, 다낭성 난소 증후군, 자궁내막증, 긴선, 당뇨병성 망막병증, 및 기타 안구 혈관신생 질환, 예를 들어 미숙아 망막증 (후수정체 섬유조직형성), 황반 변성, 각막 이식편 거부 반응, 신혈관 녹내장 및 오스터 웨버 (Oster Webber) 증후군 등이 있다.

[0128] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 과증식성 장애는 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 생식 세포 종양, 모세포종 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0129] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 "치료"는, 종양 증식 속도 감소와 같이, 질환 또는 이 용어가 적용되는 병태, 또는 이러한 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 진행을 퇴행, 완화, 저해하는 것을 의미한다.

[0130] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는" 및 "예방"은 과증식의 개시를 회피 또는 저해하는 것을 의미한다.

[0131] 구체적으로, 본 발명에 따라 이용하기 위한 화합물은 상응하는 (활성) 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서 투여된다.

[0132] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 활성 성분과 함께 투여되는 비히클, 희석제 또는 보강제를 지칭한다.

이러한 약제학적 부형제는 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 및 유사 물질과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 비롯한 물 및 오일 등의 멸균 액체일 수 있다. 특히 주사용 용액의 경우, 물 또는 식염수 수용액 또는 텍스트로스 수용액 및 글리세롤 용액이 비히클로 사용하기 바람직하다. 적합한 약제학적 비히클은 당업자에게 공지되어 있다.

- [0133] 본 발명의 요망하는 약학적 조성물을 제조하는데 필요한 약제학적으로 허용가능한 부형제는 특히 선택한 투여 경로에 따라 결정될 것이다. 이러한 약학적 조성물은 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0134] 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 "치료학적 유효량"으로, 즉, 해당 화합물을 원하는 효과를 제공하기에 충분한 양으로 투여할 수 있다. "유효한" 양은 개체의 나이 및 전반적인 상태, 투여하는 구체적인 화합물 등에 따라 개체마다 다를 것이다. 따라서, 정확한 "치료학적 유효량"을 명시하는 것이 늘 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별 사례에서 적절한 양은 일상적인 실험을 통해 당해 기술 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0135] 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 구체적인 화합물 및 질환의 심각성에 따라 전형적인 총 일일 용량으로, 전형적으로 1일 1회 이상으로, 예를 들어 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회로 투여될 것이며, 숙련된 실무자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0136] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 전형적인 총 일일 용량은 0.1 내지 2000 mg/day, 바람직하게는 1 내지 600 mg/day, 보다 더 바람직하게는 1 내지 100 mg/day 범위이다.
- [0137] 약학적 조성물은 스페인 및 미국 약전과 유사한 참조 문헌에 기술되거나 또는 언급된 방법 등의 표준 방법을 이용해 제조할 수 있다.
- [0138] 용어 "개체"는 포유류, 예를 들어, 인간을 지칭한다.
- [0139] 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 단독 활성 성분으로 또는 다른 활성 성분과 조합하여 투여할 수 있다. 구체적인 구현예에서, 화합물은 단독 활성 성분으로 사용된다. 다른 구체적인 구현예에서, 화합물은 다른 활성 성분과 조합하여 사용된다.
- [0140] 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 식 (I)의 화합물 및 과증식성 장애를 치료 또는 예방하는데 유용한 다른 화합물을 포함하는 조합물에 관한 것이다.
- [0141] 또한, 본 발명은 과증식성 장애를 치료 또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 화합물을 포함하는 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0142] 또한, 본 발명은 하나 이상의 식 (I)의 화합물 및 과증식성 장애를 치료 또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 부가적인 화합물을 포함하는 조합물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 과증식성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0143] 용어 "조합물"은 하나 이상의 정의된 화합물을 단일한 조성물로 또는 상응하는 화합물들이 수개의 조성물들에 분산된 수종의 조성물 (또는 유닛) 형태로 포함하는 생성물을 의미한다. 바람직하게는, 조합물은 특히 조합물의 화합물 (상기 정의된 화합물) 하나 당 조성물 (또는 유닛) 하나를 포함하는 수개의 조성물들을 지칭한다. 조합물의 특징을 나타내는 경우 "하나 이상의"라는 표현은 화합물 하나 이상, 바람직하게는 화합물 1, 2, 3, 4 또는 5종, 더 바람직하게는, 화합물 1, 2 또는 3종, 보다 더 바람직하게는 화합물 1 또는 2종을 지칭한다.
- [0144] 조합물이 단일한 조성물 형태인 경우, 조합물에 존재하는 화합물은 항상 동시에 투여된다.
- [0145] 조합물이, 각각의 조성물이 조합물의 화합물 하나 이상을 함유한, 수개의 조성물 (또는 유닛) 형태인 경우, 조성물들 (또는 유닛들)은 동시에, 순차적으로 또는 분리하여 별도로 투여될 수 있다.
- [0146] 동시 투여는, 화합물 또는 조성물 (또는 유닛)들이 동일 시점에 투여하는 것을 의미한다.
- [0147] 순차적인 투여는 화합물 또는 조성물 (또는 유닛)들이 시차를 둔 방식으로 서로 다른 시점에 투여하는 것을 의미한다.
- [0148] 분리하여 별도의 투여는 화합물 또는 조성물 (또는 유닛)들이 서로에 대해 독립적으로 서로 다른 시점에 투여하는 것을 의미한다.
- [0149] 구체적으로, 본 발명에 따라 사용하기 위한 조합물은, 상기에 정의된 바와 같이, 상응하는 (활성) 화합물 및 약

제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물로서 투여된다.

[0150]

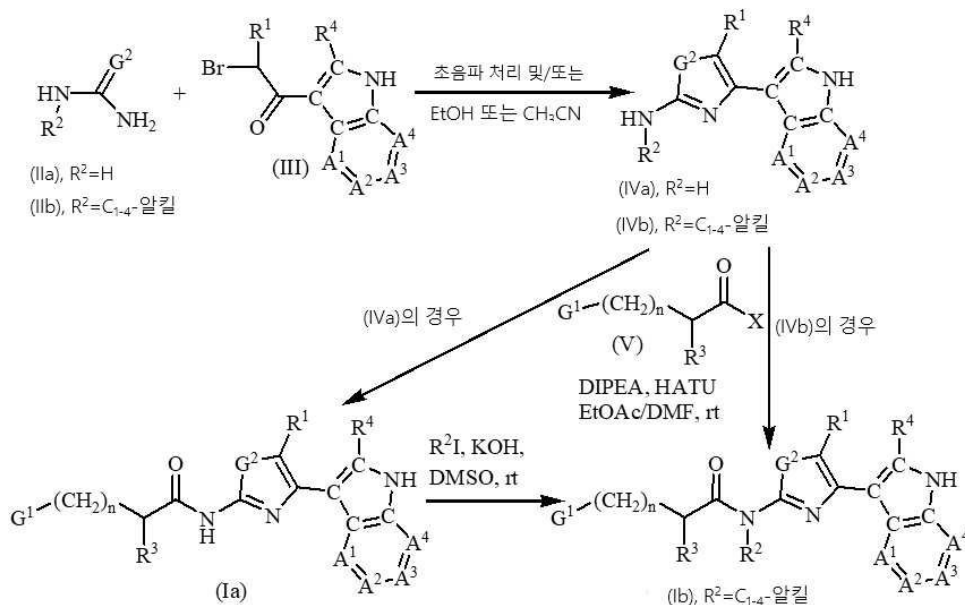
본 발명에 따라 사용하기 위한 조합물은 전형적으로 구체적인 화합물 및 질환의 심각성에 따라 전형적인 총 일일 용량으로 1일 1회 이상으로, 예를 들어 매일 1, 2, 3 또는 4회로 투여될 것이며, 이는 숙련된 실무자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0151]

화합물 합성

[0152]

본 발명의 일반식 (I)의 화합물은 아래에 상세히 기술된 바와 같이 합성할 수 있다:



[0153]

[0154]

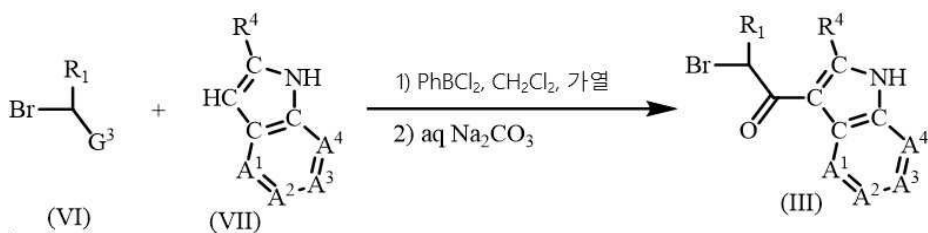
일반식 (I)의 화합물은, EtOH 또는 아세토니트릴과 같은 유기 용매 중에, 초음파 조사 하에 및/또는 가열에 의해, 식 (III)의 화합물을 식 (II)의 화합물과 반응시키는 것으로 시작해, 2 또는 3 단계로 제조할 수 있다. 식 (IV)의 아민을 X가 OH인 식 (V)의 카르복시산과 DIPEA와 같은 염기 및 HATU와 같은 커플링제의 존재 하에 아미드 커플링하여, 카르복시산을 반응성이 더 높은 중간산물로 변환함으로써, 식 (I)의 화합물을 수득한다. 대안적으로, 다른 염기 및 커플링제 또는 카르복시산 유도체, 예를 들어 아실 할라이드 (식 V, X = 할로겐 원자), 에스테르 (식 V, X = 알킬옥시 또는 아릴옥시 기) 또는 무수 산 (식 V, X = OCO-알킬, OCO-아릴, OCOO-알킬 또는 OCOO-아릴)도 이용할 수 있다.

[0155]

식 (Ib)의 화합물은, 또한, 식 (Ia)의 화합물을 KOH와 같은 염기 및 적절한 알킬화제, 예를 들어 요오드화 알킬과 반응시켜, 제조할 수도 있다. 이러한 반응을 이용해, R³ = H인 식 (Ia)의 화합물로부터 R² 및 R³가 동일한 C₁₋₄-알킬인 식 (Ib)의 화합물을 제조할 수도 있다.

[0156]

식 (III)의 화합물은, 아래 반응식에 설명된 바와 같이, G³가 CN인 식 (VI)의 화합물을 식 (VII)의 화합물과 PhBCl₂와 같은 루이스 산의 존재 하에 반응시킨 후 알칼리 수용액 워크-업을 통해 제조할 수 있다:

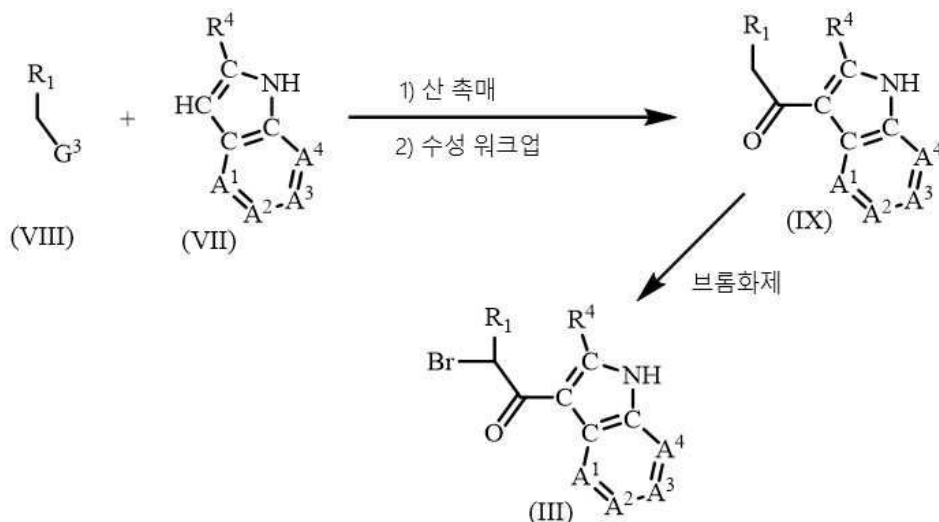


[0157]

[0158]

식 (III)의 화합물은, 또한, 표준적인 Friedel-Crafts 아실화 조건 하에, 즉, 식 (VII)의 화합물을, G³가 -COX (X는 할로겐 원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자임), -COOCOR 및 -COOR (R은 알킬 또는 아릴 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 식 (VI)의 적절한 활성화된 α-브로모-치환된 카르복시산 유도체와, 양성자성 또는 루이스 산 촉매의 존재 하에 반응시킴으로써, 제조할 수 있다.

[0159] 대안적으로, 식 (III)의 화합물은 또한 표준적인 Friedel-Crafts 아실화 조건 하에, 즉, 식 (VII)의 화합물을, G^3 가 $-COX$ (X 는 할로젠 원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자임), $-COOCOR$ 및 $-COOR$ (R 은 알킬 또는 아릴 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 식 (VIII)의 적절한 활성화된 카르복시산 유도체와, 양성자성 또는 루이스 산 촉매의 존재 하에 반응시킨 후, α -카르보닐 위치에서 브롬 또는 구리 (II) 브로마이드 또는 N -브로모숙신이미드와 같은 적절한 브롬화제를 이용해 브롬화함으로써, 제조할 수 있다.



[0160]

[0161] 식 (II), (V), (VI), (VII) 및 (VIII)의 화합물은 당해 기술 분야의 당업자들에게 알려진 방법을 통해 제조할 수 있거나, 또는 상업적으로 입수가 가능하다.

[0162] 때로는, 당해 기술 분야의 당업자에 공지된 표준 프로토콜을 이용함으로써, A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 중 하나 이상이 R 이 서로 다른 기인 식 (I)의 다른 화합물에서 상기 정의된 바와 같은 CR 인 식 (I)의 화합물을 수득하는 것도 가능하다. 예를 들어, A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 중 하나 이상이 $C-NO_2$ 인 화합물을, 기 $C-NO_2$ 가 기 $C-NH_2$ 로 변환된 화합물로 변환하는 것도 가능하다. 다른 예는 에스테르화에 의한 기 $C-COOH$ 에서 기 $C-COO-C_{1-4}$ -알킬로의 변환, 가수분해에 의한 기 $C-COO-C_{1-4}$ -알킬에서 $C-COOH$ 기로의 변환, 트랜스에스테르화에 의한 $C-COO-C_{1-4}$ -알킬에서 다른 $C-COO-C_{1-4}$ -알킬로의 변환, 에테르 절단에 의한 C_{1-4} -알콕시 기에서 OH 기로의 변환, 환원에 의한 $-COOH$, $-COO-C_{1-2}$ -알킬, $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-2}$ -알킬, 아지도 또는 아지도- C_{1-4} -알킬 기들의 각각 $-CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C_{1-2}$ -알킬, $-NH_2$ 또는 H_2N-C_{1-4} -알킬 기로의 변환일 수 있다.

[0163] 약어:

[0164] 아래 약어들이 본 발명에서 함께 사용되었다:

[0165] ATR: 감쇠 전 반사

[0166] br: 광역

[0167] calcd: 계산치

[0168] d: 더블렛

[0169] dd: 더블렛의 더블렛

[0170] ddd: 더블렛의 더블렛의 더블렛

[0171] DIPEA: N,N -다이이소프로필에틸아민

[0172] DMF: N,N -다이메틸포름아미드

[0173] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0174] EDTA: 에틸렌다이아민테트라아세트산

- [0175] ESI: 전자분무 이온화
- [0176] Et₂O: 디에틸 에테르
- [0177] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0178] EtOH: 에탄올
- [0179] FBS: 소 태아 혈청
- [0180] GS-linker: 글리신-세린 링커
- [0181] HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
- [0182] HEPES: 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
- [0183] HRMS: 고 해상 질량 분광 측정
- [0184] HRP: 호스래디시 퍼옥시다제
- [0185] IDH: 이소사이트레이트 데하이드로게나제
- [0186] IR: 적외선
- [0187] LB: 용원성 브로스
- [0188] LC/MSD TOF: 액체 크로마토그래피-비행 시간형 질량 분광 측정 분석기
- [0189] m: 멀티플렛
- [0190] MeOH: 메탄올
- [0191] mp: 융점
- [0192] NMR: 핵 자기 공명
- [0193] PBS: 포스페이트-완충화된 염수
- [0194] PhBCl₂: 페닐붕소 다이클로라이드
- [0195] rt: 실온
- [0196] s: 싱글렛
- [0197] SDS: 소듐 도데실 설페이트
- [0198] t: 트리플렛
- [0199] TET2: 메틸시토신 다이옥시게나제 2
- [0200] TLC: 박막 크로마토그래피
- [0201] UV: 자외선
- [0202] 하기 실시예들은 본 발명의 구체적인 구현예들을 나타낸다. 이는 본 설명에 정의된 본 발명의 범위를 어떤 방식으로 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0203] 실시예
- [0204] **화합물 정제 및 분석 방법**
- [0205] 결정화에는 분석 등급의 용매를 사용하고, 반응, 추출 및 컬럼 크로마토그래피에는 합성 순도의 용매를 사용하였다. 분취용 순상 크로마토그래피는 실리카 겔 60 AC.C (35-70 mesh, SDS, ref 2000027) 또는 CombiFlash Rf 150 (Teledyne Isco)과 사전-패킹된 RediSep Rf 실리카 겔 카트리지 (자동 컬럼 크로마토그래피)를 이용해 수행하였다. 박막 크로마토그래피는 실리카 겔 60 F₂₅₄ (Merck, ref 1.05554 또는 Sigma-Aldrich, ref 60805)을 이용한 알루미늄-후면 시트에서 수행하였으며, 스팟은 UV 광 (254 또는 365 nm)으로 가시화하고, 다음과 같은 가시화 물질로 현상하였다: KMnO₄/Δ, 아니스알데하이드/Δ 또는 바닐린/Δ 용액. 개방형 모세관 튜브에서

MFB595010M Gallenkamp 용점 장치를 사용해 용점을 결정하였다. 적외선 (IR) 스펙트럼은 Perkin-Elmer 스펙트럼 RX I 분광광도계에서 감쇠 전 반사 (ATR) 기법을 이용해 운영하였다. 흡광 값은 파동수 (cm^{-1})로 표시하고; 유의한 흡광 밴드만 제시한다. ^1H NMR 실험은 Varian 수는 400 분광기를 사용해 기록하였다. 화학적 이동 (δ)은 용매 신호에 대한 ppm으로 제공하고 (DMSO-d_6 : $\delta\text{H} = 2.50$ ppm; CDCl_3 : $\delta\text{H} = 7.26$ ppm; MeOH-d_4 : $\delta\text{H} = 3.31$ ppm), 커플링 상수 (J)는 Hz로 표시한다. ^1H NMR 분광측정 데이터는 다음과 같이 기록한다: 화학적 이동 (다중도, 커플링 상수, 양성자 수). 고-해상 질량 분광 측정 (HRMS) 분석은 LC/MSD TOF Agilent Technologies 분광기를 사용해 수행하였다.

[0206] **참조 실시예 1: 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드**

[0207] 이 화합물은 실시예 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20 및 21을 합성하는데 사용되며, 후술한 공정을 통해 제조하였다.

[0208] 밀폐된 유리 튜브에, EtOH (21 mL) 중의 2-브로모-1-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (2.70 g, 10.7 mmol) 및 티오우레아 (815 mg, 10.7 mmol) 용액을 투입하였다. 혼합물을 초음파 조 안에서 1시간 동안 60-65°C에서 초음파 처리하였다. 제조된 혼합물을 감압 농축하여, 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (3.67 g, 정량적인 수율)를 밝은 노란색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용하였다; mp 155-157°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.49 (s, 3H), 3.51 (br s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.08 (ddd, $J = J' = 7.6$ Hz, $J'' = 0.8$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = J' = 7.6$ Hz, $J'' = 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 11.56 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3018, 1450, 1306, 1254, 1223, 1172, 1099, 1008, 742, 700 cm^{-1} .

[0209] **참조 실시예 2: 5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드**

[0210] 이 화합물은 실시예 4를 합성하는데 사용한다.

[0211] 2-브로모-1-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)프로판-1-온 (200 mg, 0.79 mmol) 및 티오우레아 (57 mg, 0.75 mmol)로부터, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 30분간 50-70°C에서 초음파 처리하여 제조하여, 5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (250 mg, 정량적인 수율)를 노란빛이 도는 고형물로 수득하였다; mp 169-172°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.10 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.05 (ddd, $J = J' = 7.6$ Hz, $J'' = 0.8$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = J' = 7.6$ Hz, $J'' = 0.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.94 (br s, 2H), 11.54 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3240, 3072, 1614, 1458, 1418, 1330, 1260, 1016, 983, 743, 582 cm^{-1} .

[0212] **참조 실시예 3: 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-아민**

[0213] 이 화합물은 실시예 5를 합성하는데 사용한다.

[0214] 무수 CH_3CN (10 mL) 중의 2-브로모-1-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (200 mg, 0.79 mmol) 및 우레아 (1.43 g, 23.8 mmol) 용액을 3일간 100°C에서 가열하였다. 수득한 혼합물을 감압 농축하고, 잔류물을 1 N NaOH (30 mL) 중에 취하여 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합해 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 여과 및 진공 농축하여, 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-아민 (208 mg, 정량적인 수율)을 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 노란색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 122-124°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.97 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 11.04 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3341, 3223, 1713, 1614, 1594, 1457, 1433, 1324, 1250, 1148, 1012, 742, 572 cm^{-1} .

[0215] **참조 실시예 4: 4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민**

[0216] 이 화합물은 실시예 22를 합성하는데 사용한다.

[0217] 드라이 CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 2-브로모아세토니트릴 (0.10 mL, 172 mg, 1.44 mmol) 용액에, PhBCl_2 (0.19 mL, 233 mg, 1.46 mmol)를 아르곤 분위기 하에 투입하고, 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 그런 후, 드라이

CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 4-브로모-1*H*-인돌 (0.15 mL, 234 mg, 1.20 mmol) 용액을 30분간 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하고, 0.5 M Na_2CO_3 (20 mL)를 천천히 점적 첨가해 킁쳤다. 유기층을 분리하고, 수 상을 EtOAc (3x25 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합해 무수 MgSO_4 상에서 건조한 다음 여과 및 감압 농축하여, 조산물 2-브로모-1-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (621 mg)을 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0218] 조산물 2-브로모-1-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (621 mg) 및 티오우레아 (145 mg, 1.90 mmol)로부터, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 45분간 60-65℃에서 초음파 처리하여, 조산물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [헥산:EtOAc (7:3-3:7)], 4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민을 갈색 오일로 수득하였다 (159 mg, 전체 45%); mp 124-127℃; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.44 (s, 1H), 6.78 (br s, 2H), 7.01 (dd, $J = J' = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 11.50 (br s, 1H); IR (ATR) ν : 3436, 3361, 3110, 2920, 1600, 1512, 1414, 1331, 1308, 1186, 1005, 916, 811, 778, 743, 718 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z 계산치 [$\text{C}_{11}\text{H}_8^{79}\text{BrN}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 293.9695, 실측치: 293.9700.

[0219] 참조 실시예 5: 4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민

[0220] 이 화합물은 실시예 23을 합성하는데 사용된다.

[0221] 2-브로모아세토니트릴 (83.6 μL , 144 mg, 1.20 mmol), PhBCl_2 (0.19 mL, 233 mg, 1.46 mmol) 및 5-니트로인돌 (162 mg, 1.00 mmol)로부터, 참조 실시예 4에 기술된 공정에 따라, 반응 시간 17시간으로 진행하여, 2-브로모-1-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (51.0 mg, 18%)을 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0222] 2-브로모-1-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (51.0 mg, 0.18 mmol) 및 티오우레아 (13.7 mg, 0.18 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 1.5시간 동안 60-65℃에서 초음파 처리하여, 조산물로서 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [CH_2Cl_2 :EtOAc (1:1-1:4)], 4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민을 연한 오렌지색 분말로 수득하였다 (32.7 mg, 70%); mp 137-140℃; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.99 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 9.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); IR (ATR) ν : 3356, 3137, 2919, 2850, 1621, 1511, 1466, 1315, 1258, 1225, 1072, 840, 808, 737 cm^{-1} ; MS (ESI+): 261.04 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0223] 참조 실시예 6: 4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민

[0224] 이 화합물은 실시예 24를 합성하는데 사용된다.

[0225] 2-브로모아세토니트릴 (0.17 mL, 293 mg, 2.44 mmol), PhBCl_2 (0.31 mL, 379 mg, 2.39 mmol) 및 5-메틸-1*H*-인돌 (262 mg, 2.00 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 4에 기술된 공정에 따라 반응 시간 23시간으로 진행하여, 2-브로모-1-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (197 mg, 39%)을 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0226] 2-브로모-1-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (197 mg, 0.78 mmol) 및 티오우레아 (61.1 mg, 0.80 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 45분간 60-65℃에서 초음파 처리하여, 조산물로서 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [헥산:EtOAc (1:4-1:9)], 4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (47.0 mg, 26%)을 갈색 오일로서 수득하였다; mp 119-121℃; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.41 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 11.02 (br s, 1H); IR (ATR) ν : 3366, 3271, 3161, 2920, 1606, 1471, 1410, 1083, 796, 718, 621 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 계산치 [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 230.0746, 실측치: 230.0750.

[0227] 참조 실시예 7: 4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민

[0228] 이 화합물은 실시예 25를 합성하는데 사용된다.

[0229] 2-브로모아세토니트릴 (0.13 mL, 224 mg, 1.87 mmol), PhBCl₂ (0.23 mL, 282 mg, 1.77 mmol) 및 5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌 (241 mg, 1.50 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 4에 기술된 공정에 따라 반응 시간 15시간으로 진행하여, 2-브로모-1-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (173 mg, 41%)을 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0230] 2-브로모-1-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (173 mg, 0.61 mmol) 및 티오우레아 (47 mg, 0.62 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 1시간 동안 60-65°C에서 초음파 처리하여, 조산물로서 잔류물을 수득하였으며, 이를 자동 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH₂Cl₂:MeOH 혼합물), 4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (60 mg, 38%)을 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 152-153°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.52 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J'* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); IR (ATR) ν: 3400, 3288, 3100, 2922, 2536, 2287, 1676, 1640, 1620, 1584, 1534, 1478, 1447, 1320, 1269, 1224, 1206, 1165, 1102, 1035, 1018, 967, 898, 845, 812, 774, 733, 700, 669, 619, 591 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₁₃H₁₃N₃OS+H]⁺: 260.0852, 실측치: 260.0851.

[0231] 참조 실시예 8: 4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드

[0232] 이 화합물은 실시예 26을 합성하는데 사용된다.

[0233] 2-브로모아세토니트릴 (83.6 μl, 144 mg, 1.20 mmol), PhBCl₂ (156 μl, 191 mg, 1.20 mmol) 및 6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌 (150 mg, 1.01 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 4에 기술된 공정에 따라, 50°C에서 밤새 교반하여, 조산물로서 잔류물을 수득하였으며, 이를 자동 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산:EtOAc 혼합물), 2-브로모-1-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (95 mg, 35%)을 노란색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 195-196°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.79 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H); IR (ATR) ν: 3238, 2917, 2846, 1623, 1600, 1531, 1455, 1424, 1389, 1302, 1274, 1244, 1224, 1163, 1130, 1104, 1041, 985, 957, 896, 842, 814, 786, 748, 715, 692, 647, 596 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₁₁H₉⁷⁹BrFNO+H]⁺: 269.9924, 실측치: 269.9921.

[0234] 2-브로모-1-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (95 mg, 0.35 mmol) 및 티오우레아 (27 mg, 0.35 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 1시간 동안 60-65°C에서 초음파 처리하여, 4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (105 mg, 91%)를 노란색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 80-81°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.47 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.2 Hz, *J'* = 8.7 Hz, *J''* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.40-8.90 (br signal, 2H), 11.55 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3177, 2917, 2856, 1607, 1544, 1457, 1312, 1216, 1137, 1107, 1008, 840, 802, 728, 667, 642, 606, 581 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₁₂H₁₀FN₃S+H]⁺: 248.0652, 실측치: 248.0650.

[0235] 참조 실시예 9: 4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드

[0236] 이 화합물은 실시예 27을 합성하는데 사용된다.

[0237] 2-브로모아세토니트릴 (142 μl, 245 mg, 2.04 mmol), PhBCl₂ (332 μl, 406 mg, 2.56 mmol) 및 2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌 (300 mg, 1.70 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 4에 기술된 공정에 따라, 50°C에서 4.5시간 동안 교반하여, 조산물로서 잔류물을 수득하였으며, 이를 자동 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (헥산:EtOAc 혼합물), 2-브로모-1-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (280 mg, 55%의 수율)을 베이지색 고형물로 수득하였다; mp 255-256°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.79 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 12.64 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3273,

3095, 2948, 1645, 1620, 1536, 1465, 1422, 1338, 1305, 1272, 1155, 1084, 969, 875, 842, 830, 738, 667, 563 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ 계산치 $[C_{11}H_9^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3+H]^+$: 296.9869, 실측치: 296.9869.

[0238]

2-브로모-1-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온 (50 mg, 0.17 mmol) 및 티오우레아 (13 mg, 0.17 mmol)로부터 시작해, 참조 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 초음파 조에서 2.5시간 동안 60-65°C에서 초음파 처리하여, 4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (66 mg, 정량적인 수율)를 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 198-199°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 3.45 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J' = 2.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.25 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3258, 3136, 3100, 1628, 1610, 1562, 1536, 1508, 1468, 1414, 1330, 1310, 1257, 1211, 1211, 1155, 1074, 903, 840, 807, 738, 695, 667 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ 계산치 $[C_{12}H_{10}N_4O_2S+H]^+$: 275.0597, 실측치: 275.0595.

[0239]

실시예 1: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드

[0240]

EtOAc (27 mL)와 DMF (2.7 mL) 혼합물 중의 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (1.08 g, 4.56 mmol) 및 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (1.42 g, 4.57 mmol) 용액에, DIPEA (3.60 mL, 20.7 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 그런 후, HATU (2.61 g, 6.86 mmol)를 10분에 걸쳐 나누어 첨가하고, 수득한 현탁물을 3분간 교반한 다음 DMF의 2차 분획 (2.7 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 이를 감압 농축하여 EtOAc (100 mL) 중에 수집한 다음 H_2O (5x100 mL)로 행구었다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 여과 및 감압 농축하였다. 조산물로서 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [헥산:EtOAc (2:8-1:9)], 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (1.60 g, 89%)를 베이지색 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 백색 고형물로 수득하였다; mp 210-212°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.02 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 7.060 (br s, 1H), 7.061 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.31 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.97 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.26 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3219, 3178, 3103, 3067, 2983, 1656, 1548, 1521, 1459, 1330, 1264, 1252, 1240, 1056, 964, 832, 741, 644 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ 계산치 $[C_{19}H_{15}N_5OS_2+H]^+$: 394.0791, 실측치: 394.0785.

[0241]

실시예 2: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드

[0242]

2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)아세트산 (50 mg, 0.27 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (94 mg, 0.30 mmol), DIPEA (0.17 mL, 0.98 mmol) 및 HATU (157 mg, 0.41 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (39 mg, 37%)를 베이지색의 끈적한 고형물로 수득하였다. EtOH로부터 재결정화한 다음 펜탄으로 행구, 이 화합물의 분석용 샘플을 백색 고형물로 수득하였다; mp 160-163°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.02 (br dd, $J = J' = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (br dd, $J = J' = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.29 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H); IR (ATR) ν : 3131, 2956, 1671, 1549, 1524, 1476, 1458, 1430, 1350, 1334, 1292, 1269, 1234, 1197, 1165, 1130, 1050, 821, 752, 717, 689 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ 계산치 $[C_{19}H_{15}N_5OS_2+H]^+$: 394.0791, 실측치: 394.0788.

[0243]

실시예 3: 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드

[0244]

소듐 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)아세테이트 (57 mg, 0.29 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (80 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol) 및 HATU (147 mg, 0.39 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (31 mg, 31%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 베이지색 고형물로 수득하였다; mp

239-242°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.02 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 일부 중첩 7.07 (br dd, $J = J' = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (br dd, $J = J' = 7.2$ Hz, 1H), 일부 중첩 7.41 (br dd, $J = J' = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 11.20 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3244, 3228, 3186, 3116, 3081, 2919, 1654, 1579, 1551, 1510, 1482, 1457, 1370, 1296, 1235, 1148, 1055, 928, 843, 738, 690 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 389.1067, 실측치: 389.1064.

[0245] **실시예 4: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0246] 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트산 하이드로클로라이드 (150 mg, 0.69 mmol), 5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (222 mg, 0.68 mmol), DIPEA (0.48 mL, 2.76 mmol) 및 HATU (391 mg, 1.03 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[5-메틸-4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (238 mg, 86%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 노란색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 169-172°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.95 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.13 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3130, 3098, 3043, 2917, 1661, 1549, 1459, 1424, 1275, 1219, 1151, 839, 739, 715, 658, 641 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}_2+\text{H}^+]$: 408.0947, 실측치: 408.0937.

[0247] **실시예 5: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드**

[0248] 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트산 하이드로클로라이드 (103 mg, 0.47 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-아민 (120 mg, 0.56 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.44 mmol) 및 HATU (267 mg, 0.70 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)옥사졸-2-일]아세트아미드 (53 mg, 30%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 베이지색 고형물로 수득하였다; mp 122-124°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.59 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 7.01 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.30 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.81 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 11.34 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3144, 3111, 2924, 1699, 1596, 1557, 1459, 1427, 1386, 1307, 1250, 1192, 1149, 1052, 839, 743, 659 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 378.1019, 실측치: 378.1020.

[0249] **실시예 6: 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0250] 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)아세트산 (104 mg, 0.51 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (106 mg, 0.46 mmol), DIPEA (0.18 mL, 1.03 mmol) 및 HATU (264 mg, 0.69 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (68 mg, 35%)를 베이지색 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 회색 고형물로 수득하였다; mp 127-129°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.62 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.74 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J' = 2.4$ Hz, 1H), 일부 중첩 7.01 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.31 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.96 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.26 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3640, 3571, 3391, 2924, 1668, 1627, 1538, 1486, 1457, 1282, 1215, 1057, 835, 743 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 417.1380, 실측치: 417.1377.

[0251] **실시예 7: 2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0252] 2-(1*H*-인돌-2-일)아세트산 (75 mg, 0.43 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (133 mg, 0.43 mmol), DIPEA (0.26 mL, 1.49 mmol) 및 HATU (244 mg, 0.64 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (23 mg, 14%)를 수득하였

다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 166-168°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.31 (br s, 1H), 6.95 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.31 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (dm, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.35 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3370, 3055, 2922, 1674, 1619, 1538, 1455, 1418, 1288, 1061, 742, 639 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+]$: 387.1274, 실측치: 387.1276.

[0253] **실시예 8: 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0254] 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)아세트산 하이드로클로라이드 (125 mg, 0.54 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (168 mg, 0.54 mmol), DIPEA (0.42 mL, 2.41 mmol) 및 HATU (309 mg, 0.81 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(6-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (138 mg, 63%)를 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 베이지색 고형물로 수득하였다; mp 114-119°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.63 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.02 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 일부 중첩 7.06 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J' = 5.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J = 5.2$ Hz, $J' = 2.4$ Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.35 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3130, 3054, 2923, 1673, 1538, 1509, 1457, 1280, 1232, 1163, 1054, 816, 742 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+]$: 406.1132, 실측치: 406.1131.

[0255] **실시예 9: *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드**

[0256] 2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트산 (100 mg, 0.51 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (158 mg, 0.51 mmol), DIPEA (0.31 mL, 1.78 mmol) 및 HATU (291 mg, 0.77 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(2-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드 (164 mg, 79%)를 베이지색 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 백색 고형물로 수득하였다; mp 140-142°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 7.02 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.059 (s, 1H), 일부 중첩 7.060 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3380, 3141, 2918, 1674, 1538, 1460, 1417, 1282, 1231, 1055, 843, 741, 688, 643 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}^+]$: 408.0947, 실측치: 408.0944.

[0257] **실시예 10: *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드**

[0258] 2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트산 (100 mg, 0.51 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (158 mg, 0.51 mmol), DIPEA (0.31 mL, 1.78 mmol) 및 HATU (291 mg, 0.77 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드 (142 mg, 68%)를 베이지색 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 백색 고형물로 수득하였다; mp 145-148°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.85 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 일부 중첩 7.061 (ddd, $J = J' = 7.2$ Hz, $J'' = 1.2$ Hz, 1H), 7.063 (s, 1H), 7.31 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.97 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3370, 3109, 3043, 2914, 1674, 1538, 1461, 1282, 1231, 1054, 841, 741, 686, 645 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}^+]$: 408.0947, 실측치: 408.0944.

[0259] **실시예 11: 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0260] 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)아세트산 (101 mg, 0.53 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로

마이드 (150 mg, 0.48 mmol), DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 및 HATU (276 mg, 0.73 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (148 mg, 77%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 회색 고형물로 수득하였다; mp 139-142 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.63 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 4H), 7.15 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.32 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.29 (s, 1H); IR (ATR) *ν*: 3377, 3052, 2915, 1671, 1532, 1457, 1330, 1281, 1233, 1231, 1151, 1136, 1056, 1009, 737, 692, 644 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₂₃H₂₀N₄OS+H]⁺: 401.1431, 실측치: 401.1434.

[0261] **실시예 12: 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0262] 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 (103 mg, 0.53 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (150 mg, 0.48 mmol), DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 및 HATU (276 mg, 0.73 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (189 mg, 97%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 230-232 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.62 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.93 (ddd, *J* = *J*' = 9.2 Hz, *J*'' = 2.8 Hz, 1H), 일부 중첩 7.02 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.96 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); IR (ATR) *ν*: 3393, 3356, 3153, 3047, 2920, 2883, 1673, 1668, 1581, 1550, 1488, 1456, 1336, 1280, 1233, 1225, 1203, 1056, 936, 840, 742, 650, 559 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₂₂H₁₇FN₄OS+H]⁺: 405.1180, 실측치: 405.1187.

[0263] **실시예 13: 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0264] 2-(1*H*-인돌-3-일)아세트산 (49.7 mg, 0.28 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (80.0 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol) 및 HATU (147 mg, 0.39 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (62.0 mg, 62%)를 수득하였다. 이를 Et₂O로 행구고 EtOH로부터 재결정화하여, 이 화합물의 분석용 샘플을 백색 고형물로 수득하였다; mp 246-248 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.63 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.01 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.07 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.38 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.97 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); IR (ATR) *ν*: 3386, 3151, 3048, 2878, 1678, 1669, 1551, 1458, 1322, 1314, 1282, 1233, 1183, 1054, 837, 737, 644 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₂₂H₁₈N₄OS+H]⁺: 387.1274, 실측치: 387.1274.

[0265] **실시예 14: 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드**

[0266] 3-(1*H*-인돌-3-일)프로판산 (53.7 mg, 0.28 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (80.0 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol) 및 HATU (147 mg, 0.39 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드 (51.0 mg, 49%)를 밝은 갈색 고형물로 수득하였다; mp 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.62 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.11 (s, 1H); IR (ATR) *ν*: 3392, 3047, 2918, 2852, 1662, 1607, 1537, 1456, 1416, 1284, 1229, 1151, 1058, 739, 644, 580 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₂₃H₂₀N₄OS+H]⁺: 401.1431, 실측치: 401.1432.

[0267] **실시예 15: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드**

[0268] DMSO (0.7 mL) 중의 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (72.0 mg, 0.18 mmol) 용액에, KOH 미세 분말 (순도 85% 시약, 24.2 mg, 0.37 mmol) 및 요오도메탄 (26 μ l, 0.42 mmol)을 잇따라 첨가하고, 형성된 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 요오도메탄의 2차 분획 (13 μ l, 0.21 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. H₂O (2 mL)를 첨가하고, 형성된 석출물을 여과를 통해 수집한 다음 H₂O 및 Et₂O로 행구었다. 이를 건조한 후, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-메틸-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]프로판아미드 (54 mg, 71%)를 수득하였다; mp 85-88°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H); IR (ATR) ν : 3109, 2921, 2851, 1658, 1456, 1418, 1288, 1231, 1119, 1055, 741, 651 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₂₁H₁₉N₅OS₂+H]⁺: 422.1104, 실측치: 422.1102.

[0269] **실시예 16: 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0270] 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 (67.5 mg, 0.32 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (100 mg, 0.32 mmol), DIPEA (0.25 mL, 1.44 mmol) 및 HATU (183 mg, 0.48 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (39.2 mg, 29%)를 베이지색 고형물로 수득하였다; mp 175-177°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.62 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 일부 중첩 7.01 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J*' = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 일부 중첩 7.06 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dm, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J*' = 0.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.10 (br s, 1H), 11.17 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H); IR (ATR) ν : 3371, 3062, 2966, 2884, 1681, 1544, 1459, 1335, 1301, 1279, 1233, 1057, 806, 737 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₂₂H₁₇ClN₄OS+H]⁺: 421.0884, 실측치: 421.0889.

[0271] **실시예 17: 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0272] 2-(1*H*-이미다졸-4-일)아세트산 하이드로클로라이드 (78 mg, 0.48 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (150 mg, 0.48 mmol), DIPEA (0.38 mL, 2.18 mmol) 및 HATU (276 mg, 0.73 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (34 mg, 21%)를 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 회색 고형물로 수득하였다; mp 107-112°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.62 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.01 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.056 (s, 1H), 7.058 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.96 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3183, 2920, 1673, 1548, 1457, 1288, 1232, 1083, 1056, 827, 742, 694 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₁₇H₁₅N₅OS+H]⁺: 338.1070, 실측치: 338.1067.

[0273] **실시예 18: 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0274] 2-(벤조푸란-2-일)아세트산 (100 mg, 0.57 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (176 mg, 0.57 mmol), DIPEA (0.35 mL, 2.01 mmol) 및 HATU (324 mg, 0.85 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(벤조푸란-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (158 mg, 72%)를 보라색 고형물로 수득하였다. 이를 펜탄으로 행군 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 분홍색 고형물로 수득하였다; mp 198-200°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.64 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.03 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = *J*' = 7.2 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = *J*' = 7.6 Hz, *J*'' = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.20 (s, 1H), 12.47 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3409, 3110, 2941, 2896, 1693, 1543, 1506, 1454, 1306, 1288, 1266, 1254, 1232, 1178, 1158, 1058, 843, 758, 751, 738, 645 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₂₂H₁₇N₃O₂S+H]⁺:

388.1114, 실측치: 388.1109.

[0275] **실시예 19: 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0276] 2-(4-브로모티오펜-2-일)아세트산 (120 mg, 0.54 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (168 mg, 0.54 mmol), DIPEA (0.33 mL, 1.89 mmol) 및 HATU (310 mg, 0.82 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(4-브로모티오펜-2-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (165 mg, 71%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 베이지색 고형물로 수득하였다; mp 212-214°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.62 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 일부 중첩 7.02 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 7.2 Hz, *J''* = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 7.2 Hz, *J''* = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.31 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 11.19 (s, 1H), 12.39 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3401, 3367, 3053, 2894, 2735, 1687, 1680, 1556, 1506, 1460, 1413, 1315, 1283, 1231, 1198, 1057, 870, 837, 823, 748, 690, 646, 591 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₁₈H₁₄⁷⁹BrN₃OS₂+H⁺]: 431.9834, 실측치: 431.9828.

[0277] **실시예 20: *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드**

[0278] 2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트산 (100 mg, 0.48 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (150 mg, 0.48 mmol), DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 및 HATU (276 mg, 0.73 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, *N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미드 (121 mg, 60%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 붉은색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 233-235°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.39 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 7.03 (br dd, *J* = *J'* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (br dd, *J* = *J'* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.32 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 일부 중첩 7.34 (br dd, *J* = *J'* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (br dd, *J* = *J'* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.19 (s, 1H), 12.45 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3372, 3050, 2912, 2854, 1674, 1538, 1458, 1431, 1411, 1281, 1224, 1184, 1157, 1055, 742, 727, 645 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₂₃H₁₉N₃OS₂+H⁺]: 418.1042, 실측치: 418.1043.

[0279] **실시예 21: 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0280] 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)아세트산 (100 mg, 0.52 mmol), 4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (162 mg, 0.52 mmol), DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol) 및 HATU (298 mg, 0.78 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(5-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-[4-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (129 mg, 62%)를 수득하였다. 이를 펜탄으로 행균 후, 이 화합물의 분석용 샘플을 갈색을 띠는 고형물로 수득하였다; mp 145-149°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.62 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J'* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 일부 중첩 7.01 (ddd, *J* = *J'* = 7.2 Hz, *J''* = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J* = *J'* = 7.2 Hz, *J''* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3390, 2923, 1668, 1628, 1532, 1457, 1283, 1231, 1055, 939, 839, 743, 694, 644 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺ 계산치 [C₂₂H₁₈N₄O₂S+H⁺]: 403.1223, 실측치: 403.1221.

[0281] **실시예 22: *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드**

[0282] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (95.8 mg, 0.40 mmol), 4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (119 mg, 0.40 mmol), DIPEA (0.24 mL, 1.38 mmol) 및 HATU (228 mg, 0.60 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, *N*-[4-(4-브로모-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드 (137 mg, 75%)를 노란색 고형물로 수득하였다, mp 233-235°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.81 (s, 2H), 7.04 (dd, *J* = *J'* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 11.61 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3114, 2920,

1676, 1544, 1463, 1355, 1338, 1264, 1187, 1152, 1028, 816, 774, 736, 658 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_5\text{OS}_2+\text{H}]^+$: 457.9739, 실측치: 457.9735.

[0283] **실시예 23: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0284] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (24.5 mg, 0.10 mmol), 4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (26.9 mg, 0.10 mmol), DIPEA (62.8 μL , 0.36 mmol) 및 HATU (58.7 mg, 0.15 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (7.7 mg, 18%)를 오렌지색 고형물로 수득하였다; mp 232-234°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0 Hz, J' = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0 Hz, J' = 2.4 Hz, 1H), 9.16 (dd, J = 2.4 Hz, J' = 0.8 Hz, 1H); IR (ATR) ν : 3317, 3139, 2921, 1702, 1663, 1627, 1574, 1517, 1454, 1324, 1226, 1082, 828, 737, 720, 662, 644 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2+\text{H}]^+$: 425.0485, found 425.0490.

[0285] **실시예 24: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0286] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (48.5 mg, 0.20 mmol), 4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (47.0 mg, 0.20 mmol), DIPEA (0.12 mL, 0.69 mmol), HATU (114 mg, 0.30 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (19.1 mg, 24%)를 갈색 고형물로 수득하였다; mp 160-162°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 2.46 (s, 3H), 3.91 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H); IR (ATR) ν : 3144, 2919, 1676, 1544, 1461, 1272, 1239, 1166, 796, 653, 591 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}_2+\text{H}]^+$ 394.0791, 실측치 394.0787.

[0287] **실시예 25: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0288] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (55 mg, 0.23 mmol), 4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 (60 mg, 0.23 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.80 mmol) 및 HATU (131 mg, 0.34 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(5-메톡시-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (21 mg, 22%)를 베이지색 고형물로 수득하였다, mp 143-144°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.59 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 8.4 Hz, J' = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3638, 3428, 3148, 2918, 1670, 1627, 1545, 1484, 1461, 1275, 1214, 1142, 1112, 1063, 1030, 831, 726, 662, 555 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$: 424.0896, 실측치: 424.0902.

[0289] **실시예 26: *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드**

[0290] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (62 mg, 0.26 mmol), 4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (100 mg, 0.30 mmol), DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol) 및 HATU (150 mg, 0.39 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, *N*-[4-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드 (37 mg, 35%)를 베이지색 고형물로 수득하였다, mp 157-158°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 6.87 (ddd, J = 10.0 Hz, J' = 8.8 Hz, J'' = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 일부 중첩 7.09 (dd, J = 10.0 Hz, J' = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8 Hz, J' = 6.0 Hz, 1H), 11.27 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); IR (ATR) ν : 3426, 3147, 2918, 1670, 1548, 1487, 1462, 1408, 1342, 1274, 1223, 1137, 1109, 1058, 837, 723, 662, 646, 613, 580, 558 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{OS}_2+\text{H}]^+$:

412.0697, 실측치: 412.0694.

[0291] **실시예 27: 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드**

[0292] 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸-6-일아세트산 하이드로클로라이드 수화물 (60 mg, 0.25 mmol), 4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-아민 하이드로브로마이드 (70 mg, 0.20 mmol), DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol) 및 HATU (145 mg, 0.38 mmol)로부터, 실시예 1에 기술된 공정에 따라, 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (36 mg, 41%)를 노란색 고형물로 수득하였다; mp 150-151°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.64 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J*' = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J*' = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.99 (s, 1H), 12.41 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3253, 3146, 3116, 2928, 1673, 1539, 1468, 1452, 1325, 1292, 1254, 1224, 1163, 1063, 898, 847, 741, 669, 642, 555 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₁₉H₁₄N₆O₃S₂+H]⁺: 439.0642, 실측치: 439.0649.

[0293] **실시예 28: *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드**

[0294] MeOH (1 mL)와 H₂O (0.5 mL) 혼합물 중의 2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)-*N*-[4-(2-메틸-5-니트로-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]아세트아미드 (50 mg, 0.11 mmol), Fe (19 mg, 0.34 mmol) 및 NH₄Cl (30 mg, 0.56 mmol) 용액을 밤새 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 MeOH로 행구었다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 자동 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH₂Cl₂:MeOH 혼합물), *N*-[4-(5-아미노-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)티아졸-2-일]-2-(이미다조[2,1-*b*]티아졸-6-일)아세트아미드 (16 mg, 36%)를 갈색 고형물로 수득하였다; mp 125-126°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.62 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 12.27 (s, 1H); IR (ATR) ν: 3426, 2922, 2851, 1678, 1625, 1544, 1462, 1274, 1132, 1061, 1020, 835, 733, 667, 611, 555 cm⁻¹; HRMS-ESI+ *m/z* [*M*+H]⁺ 계산치 [C₁₉H₁₆N₆O₂S₂+H]⁺: 409.0900, 실측치: 409.0896.

[0295] **생물학적 평가, 재료 및 방법**

[0296] **TET2. 단백질 발현 및 정제**

[0297] 사용한 인간 메틸시토신 다이옥시게나제 TET2 구조체 (1129 - 2002 + 15-잔기 GS-링커에 의해 치환된 잔기 1471 - 1843)를 카나마이신 내성 및 N-말단 His6 태그가 구비된 pET-28a(+)*p*sumo 벡터에서 발현시키고, Rosetta D3 에세리키아 콜라이 컴피턴트 세포에 클로닝하였다. 카나마이신 (50 μg/mL)이 첨가된 LB 배지 10 mL에서 형질전환된 세포를 밤새 배양한 다음 카나마이신 (50 μg/mL)이 첨가된 LB 배지 1 L로 확대하여 37°C에서 배양하였다. 광학 밀도 (OD600) 0.8에 도달하면, 0.4 mM 이소프로필-β-티오갈락토피라노사이드 (IPTG)를 첨가하여 밤새 18°C에서 단백질 발현을 유도하였다. 이를 원심분리 (8,000 rpm, 4°C, 30분)하여 세포를 회수하고, 수득한 펠릿을 완충제 A (Pierce 프로테아제 저해제 콕테일 (ThermoFisher Scientific)이 첨가된 50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 30 mM 이미다졸, 2 mM β-머캅토에탄올 (pH 8.0)) 15 mL에 재현탁하고, 초음파 처리 (1분 40초: 사이클 10회 x 10초 ON, 30초 OFF, A=35%, T=19°C)하여 세포용해한 다음 연속 2회 원심분리 (8,000 rpm, 4°C, 30분)하여 세포용해물을 청정 처리하였다.

[0298] AKTA 스타트 시스템 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden)을 사용해 2-단계 정제 공정으로 TET2 단백질을 정제하였다: His-친화성 크로마토그래피를 수행한 후 크기 배제 크로마토그래피. 먼저, 세포용해 중에 수득한 단백질 분획 (상층액)을 5 mL HisTrap HP 컬럼 (GE Healthcare)에 주입하고, 완충제 A (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 30 mM 이미다졸, 2 mM β-머캅토에탄올 (pH 8.0))로 행군 다음, 결합된 단백질을 완충제 B (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 250 mM 이미다졸, 2 mM 베타-머캅토에탄올 (pH 8.0))로 용리하였다. 용리된 단백질-함유 분획들을 합치고, 마지막 정제 단계를 위해 최대 4 mL로 농축하였다: 50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 2 mM β-머캅토에탄올 (pH 8.0) 중에서 크기 배제 크로마토그래피 (HiPrep 16/60 Sephacryl S-100 HR). 마지막으로, 단백질의 질량 및 순도를 SDS-전기영동 및 질량 분광 측정에 의해 검증하였다.

[0299] **표면 플라즈몬 공명에 의한 TET2 결합성 확인**

[0300] 본 실시예의 화합물들의 결합성을 Biacore T200 SPR 바이오센서 장치 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden)를 사용해 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 25℃에서 확인하였다. 아민 커플링에 의한 표준 공유 고정 및 이후 센서 칩의 카르복시메틸 텍스트란 매트릭스의 활성화를 통해 CM5 센서 칩 상에 인간 TET2 구조체를 고정하였다 (0.1 M *N*-하이드록시숙신이미드 및 0.4 M 1-에틸-3-[3-(다이메틸아미노)프로필]카르보다이미드 하이드로클로라이드를 함유한 용액을 유속 15 $\mu\text{l}/\text{min}$ 으로 7분간 주입). 10 mM 소듐 아세테이트 (pH 4.0) 중의 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ TET2를 유속 5 $\mu\text{l}/\text{min}$ 으로 주입한 후 단백질 고정이 달성되었다. 텍스트란 매트릭스의 활성화된 미반응 기는 1 M 에탄올아민 하이드로클로라이드를 7분간 유속 15 $\mu\text{l}/\text{min}$ 으로 주입하여 비활성화하였다. 상응하는 매트릭스 활성화 및 단백질 고정을 전개 완충제로서 포스페이트 완충화된 염수 용액 (1.05x PBS: 10 mM 포스페이트, pH 7.4, 150 mM NaCl)을 사용해 수행하였다. 스크리닝한 화합물은 DMSO 중의 20 mM 원액 용액으로 준비하고, 1.05x PBS로 희석해 최종 5% (v/v) DMSO 농도로 만들었다. 상호작용 분석의 전개 완충제는 1x PBS, 5% (v/v) DMSO로 구성하였다. 스크리닝시 적용한 유속은 60 $\mu\text{l}/\text{min}$ 이었으며, 리간드 결합 및 해리 시간은 각각 60 s 및 120 s로 설정하였다.

[0301] 데이터를 분석하기 위해 사용한 소프트웨어는 Biacore T200 평가 소프트웨어였다. 차이 보정을 적용하였다. 먼저, 칩 표면 및 베이스라인 드리프트에 대한 비특이적인 결합은 TET2 표면에서 수득한 신호에서 (고정 공정을 단백질 없이 수행한) 참조 표면의 신호를 제하여 보정하였다. 두번째로, DMSO로부터 기인한 차이를 제하기 위해 일련의 용매 표준물질을 도입하였다 (용매 보정). 마지막으로, 주입한 화합물 신호에서 블랭크 주입 (블랭크 공제)을 제하여 백그라운드를 보정하였다.

[0302] R max를 칩 표면 상에 고정된 단백질의 양에 따라 예상된 R max에 고정함으로써 단일 부위 상호작용 모델에 수득한 데이터를 피팅하여 결합 친화성을 계산하였다. 기록한 센소그램에서 정상 상태 (steady state) 값을 추출하고, 분석 농도에 대해 도표를 작성하였다. 화합물의 해리 상수 (K_D)를 구하기 위해, 75 μM 에서 시작해 초기 2배 연속 희석물들을 2세트로 분석하였다. 이러한 첫번째 결과로부터 예상된 K_D 를 잘 계산하기 위해, 일련의 농도들을 적정 및 분석하였다. 계산한 K_D 를 아래 표 1에 나타낸다:

표 1

실시예	K_D (μM)
1	16
2	15
3	16
4	12
5	21
6	5
7	5
8	10
9	9
10	11
11	2
12	6
13	14
14	14
15	11
16	7
17	11
18	5
19	1
20	5
21	7
22	2
23	15
24	1
25	13
26	16
27	2

28	67
----	----

[0304] 표 1에 요약 개시한 결과는 본 발명의 화합물들이 TET2에 대해 강한 결합 친화성을 가짐을 보여준다.

[0305] **세포에서 TET2 활성 결정**

[0306] 1.- HEK293T 형질전환

[0307] 10% (v/v) 소 태아 혈청 (FBS) 및 1% (v/v) 페니실린-스트렙토마이신 (P/S)이 첨가된 돌베코의 변형된 이글 배지 (DMEM)에서 HEK293T 세포주를 배양하였다.

[0308] 형질감염하기 24시간 전에, 0.001% 폴리 (1-라이신)으로 미리 코팅한 p100 디쉬에 HEK293T 세포 3×10^6 개를 접종하였다. 형질감염하기 1시간 전에, 각 화합물을 완전 배지 중에 10 μ M 용액으로 준비하고, p100 디쉬 하나에서 배지를 (2세트로) 교체해 9 mL을 투입하였다. 완전 배지와 DMSO의 용액을 비히클 대조군으로 사용하였다. 그 후, p100 플레이트 당 150 mM NaCl 용액 중에 pCMV6-TET2 발현 벡터 (ID: RC226438, Origene) 8 μ g을 폴리에틸렌이민 (PEI 25000, Polysciences, Inc.) 32 μ g으로 희석해, 형질감염 믹스를 준비하였다. 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, 형질감염 믹스 1 mL을 각 p100 플레이트에 넣었다. 다음날, 배지를 신선한 화합물 희석 용액 (10 mL/p100 디쉬)으로 교체하였다. 형질감염한지 48시간 후, 세포를 트립신 처리하고, 펠릿화하였다. 각 펠릿을 DNA 세포용해 완충제 (50 mM Tris-HCl pH 8, 10 mM EDTA pH 8, 0.1% Triton X-100, 0.5% Tween-20, 400 μ g/mL 프로테이나제 K, 50 μ g/mL RNase) 500 μ l에 현탁하여, 썬더 믹서에서 밤새 56°C에서 인큐베이션하였다. 다음날, 각 샘플에서 표준 페놀-클로로포름 추출 방법에 따라 게놈 DNA (gDNA)를 추출하였다.

[0309] 2.- 5-하이드록시메틸시토신 (5-hmC) Dot-blot

[0310] 각 샘플에 대해, gDNA 2 μ g을 H₂O 50 μ l에서 희석하였다. 그런 후, 2X 변성 용액 (0.8 M NaOH, 20 mM EDTA) 50 μ l를 각 샘플에 첨가하여 95°C에서 10분간 인큐베이션하였다. 샘플을 즉시 얼음 위에 두어 냉각시키고, 차가운 2V 중화 완충제 (2 M 암모늄 아세테이트 pH 7) 100 μ l과 혼합하였다. 그 후, 샘플을 얼음 위에서 10분간 인큐베이션하였다. 다음 차례 웰에서 각 샘플 100 μ l를 H₂O 100 μ l와 혼합하는 과정을 계속해 DNA 2배 연속 희석물을 준비하였다. 연속 희석물 총 7종을 확립하였다. 조립한 Bio-Dot 장치 (Bio-Rad)에서 양으로 하전된 나일론 막 (Amersham Hybond-N+, GE healthcare)에 각 샘플과 이의 각각의 희석물 100 μ l를 스팟팅하였다. 각 웰에 0.4 M NaOH 400 μ l를 넣어 샘플을 행구었다. 그 후, 블롯팅한 막을 Bio-Dot 장치에서 꺼내 2X SSC 완충제 (0.3 M NaCl, 30 mM 소듐 사이트레이트)로 5분간 행군 다음 15분간 공기 건조하고, 1분간 UV-가교하였다 (에너지 120,000 μ J/cm²). 그 후, 블롯팅한 막을 차단 용액 (5% 탈지유, 0.1% Tween-20 / PBS 1X)으로 실온에서 1시간 동안 차단 처리하였다. 이후, 막을, 차단 용액 중에 1/10,000으로 희석한 5-hmC (5-하이드록시메틸시토신) 1차 항체 (#39769, Active Motif)와 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 다음으로, 막을 PBS 1X에서 5분간 3번 행구고, 차단 용액 중에 1/5,000으로 희석한 항-토끼-HRP 2차 항체와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 막을 PBS 1X에서 5분간 3번 행구고, SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate (ThermoFisher Scientific)을 사용해 현상한 다음 자동방사선 촬영 필름 (Fujifilm)에 노출시켰다.

[0311] 3.- TET2 활성 계산

[0312] 각 도트-블롯 막은 서로 다른 조건 최대 6종 (2세트로)을 동시에 평가할 수 있다. 이러한 6가지 조건에는 비히클 조건과 실시예 1의 화합물 조건이 항상 존재하며, 그래서 막 하나당 새로운 화합물 4종을 평가하였다. 각 도트의 밀도 강도를 Image J 소프트웨어로 정량하였다. 계산하기 위해 서로 다른 화합물들의 밀도 강도 차이가 가장 큰 희석 조건을 선택하였다. 비히클 조건을 기준으로 배수 변화를 계산하였으며, 각 도트-블롯 막에서 실시예 1 조건에 대해 보정하였다.

[0313] 계산한 배수 변화를 아래 표 2에 나타낸다.

표 2

실시예	배수 변화
4	9.2
12	16.0
13	11.6
19	8.4

21	15.3
----	------

[0315] 표 2에 요약한 결과는 5-hmC 양의 배수 변화를 보여주며, 이는 5-메틸시토신에서 5-hmC로의 변환을 촉매하는 TET2의 활성 증가를 예시해준다.

[0316] **HL60 세포주에 대한 항-중식 활성**

[0317] 10% (v/v) FBS 및 1% (v/v) P/S (Life Technologies)가 첨가된 RPMI 1640 배지에서 인간 백혈병 세포주 HL60을 배양하였다. 96-멀티웰 플레이트에서 웰 2개 세트로 HL60의 72시간 동안 배양에 대해 모든 화합물들의 EC₅₀ 값을 결정하였다. 백혈병 세포를 RPMI 1640 완전 배지에 세포 밀도 2×10^5 세포/mL로 현탁하고, 25 μ l를 각 웰에 접종하였다 (최종 총 세포 5×10^3 세포/웰). 실시예 1, 12 및 21의 화합물 10 μ M 용액과 나머지 화합물 25 μ M 용액을 완전 배지에서 준비한 다음 (아래 표 3에 명시된 바와 같이) 연속 희석하였다 (1:2). 완전 배지와 DMSO의 용액을 비히클 대조군으로 사용하였다.

표 3

[0318]

화합물	농도 범위 (μ M)
실시예 1, 실시예 12, 실시예 21	10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.31, 0.156, 0.078, 0.039, 0.019, 0.0097 및 0
기타 모든 화합물	25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78, 0.39, 및 0.

[0319] **표 3: 화합물에 따른 2배 연속 희석 농도.**

[0320] 각 연속 희석 화합물 용액 25 μ l를 플레이트의 해당 웰 (최종 부피 50 μ l/웰)에 넣었다. 48시간 처리한 후, 신선한 2X 연속 희석 화합물 용액 50 μ l를 해당 웰에 첨가하였다 (최종 부피 100 μ l/웰). 24시간 추가로 둔 후, 동일한 부피 (100 μ l)로 CellTiter-Glo Reagent (Promega)을 각 웰에 첨가하였으며, 플레이트를 2분간 교반한 다음 실온에서 10분간 인큐베이션하였다. Spark 멀티모드 마이크로플레이트 리더로 웰 당 1 s 노출 시간 (integration time)으로 발광성을 기록하였다.

[0321] **다른 종양 세포주에 대한 항-중식 활성**

[0322] 다른 인간 부착성 암 세포주를 10% FBS (v/v) 및 1% P/S (v/v) 첨가된 (표 4에 명시된) 해당 세포 배지에서 배양하였다. 검사할 화합물 (실시예 1, 12 및 21)로 처리하기 24시간 전, 세포를 96웰 플레이트에 세포주에 따라 (표 4에 명시된 바와 같이) 다양한 밀도로 접종하였다.

표 4

[0323]

세포주	배지	접종 세포주/웰
A375 (흑색종)	DMEM	12,000
T98G (교모세포종)	DMEM	12,000
LN229 (교모세포종)	DMEM	2,000
Hop62 (폐)	RPMI 1640	3,000
MCF7 (유방)	DMEM	8,000
MDA-MD-468 (유방)	RPMI 1640	9,000
HCT116 (결장)	RPMI 1640	12,000

[0324] **표 4: EC₅₀를 계산하기 위해 사용한 암 세포주, 배지 및 세포수.**

[0325] 세포주에 따라, 실시예 1, 12 및 21의 화합물을 50, 125 또는 250 μ M 용액으로 완전 배지 중에 준비한 다음 (1:2) 연속 희석하였다 (표 5). 완전 배지와 DMSO의 용액을 비히클 대조군으로 사용하였다.

표 5

[0326]

세포주	농도 범위 (μ M)
A375	50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78, 0.39, 0.195, 0.0975, 0.048, 0.024, 0.012, 0.006 및 0

HCT116	125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8, 3.9, 1.95, 0.97, 0.49, 0.24, 0.12, 0.06, 0.03, 0.015, 0.007, 0.003 및 0
T98G, LN229, Hop62, MCF7 및 MDA-MB-468	250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, 7.8, 3.9, 1.95, 0.97, 0.49, 0.24 및 0

표 5: 세포주에 따른 2배 연속 희석 농도.

웰 2개에서 (2세트)로 배지 교체하여 각각 연속 희석한 화합물 용액 50 μl 를 첨가하였다. 48시간 처리한 후, 신선한 2X 연속 희석 화합물 용액 50 μl 를 플레이트의 해당 웰에 (최종 부피 100 μl /웰) 넣었다. 24시간 (총 72시간 처리) 후, 동일 부피 (100 μl)로 CellTiter-Glo 시약 (Promega)을 각 웰에 첨가하여 2분간 교반한 다음 실온에서 10분간 인큐베이션하였다. Spark 멀티모드 마이크로플레이트 리더로 웰 당 1 s 노출 시간으로 발광성을 기록하였다.

인간 백혈병 세포주 HL60에서 검사한 실시예의 EC_{50} (μM) 값을 아래 표 6에 요약 기술한다.

표 6

실시예	EC_{50} (μM)	실시예	EC_{50} (μM)
1	0.113	12	0.497
2	4.3	13	1.4
3	1.3	14	13.4
4	2.3	15	20.2
5	12.1	17	4.9
6	3.4	18	7.5
7	9.3	19	0.809
8	0.072	21	0.063
10	3.3	22	0.266
11	2.2	24	0.912

활성이 특정 과증식성 장애에 제한되지 않음을 확인하기 위해 화합물들 중 일부의 EC_{50} (μM)을 다양한 암 세포주들에서 검사하였다. 그 결과를 아래 표 7에 요약 개시한다.

표 7

	EC_{50} (μM)							
실시예	HL60	A375	LN229	T98G	Hop62	MCF7	MD-MB-468	HCT 116
1	0.113	1.4	3.3	73.7	40.1	14.6	16.0	12.1
12	0.497	2.7	5.9	23.1	12.1	10.3	10.1	6.8
21	0.063	1.1	3.3	11.4	81.6	12.9	9.2	16.4

표 6 및 7에 요약 개시한 결과는 본 발명의 화합물이 다수의 다양한 종양 세포주의 증식을 늦출 수 있음을 보여준다.