



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0100921
(43) 공개일자 2022년07월18일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7019727</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년11월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년06월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/060459</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/097243
국제공개일자 2021년05월20일</p> <p>(30) 우선권주장
62/935,017 2019년11월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아프리노이아 테라퓨틱스 리미티드
중국, 홍콩, 완차이, 178 글로스터 로드, 차이나
캠 센추리 타워, 31/에프</p> <p>(72) 발명자
템페스트, 폴
중국 대만 타이페이 신이 디스트릭트 아파트 9-2
섹션 3 헤핑 이스트 로드 넘버 199
장, 밍-쿠에이
중국 대만 11503 타이페이 시티 난강 디스트릭트
파크 스트리트 넘버 3 17에프
린, 이-산
중국 대만 830 가오슝 시티 평산 디스트릭트 웬룽
이. 로드 넘버 232</p> <p>(74) 대리인
특허법인 무한</p> |
|--|--|

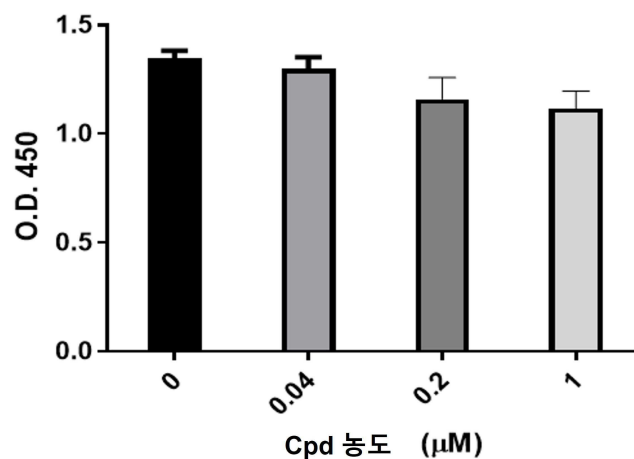
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 타우 단백질 응집체를 분해하기 위한 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

타우 단백질 응집체 (Tau protein aggregate)를 분해하기(degrading) 위한 신규 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체(enantiomer), 비-거울상 이성질체, 호변 이성질체(tautomer), 라세미체(racemate), 용매화물(solvate), 대사 전구체(metabolic precursor), 또는 프로드럭(prodrug)이 본 명세서에서 개시된다. 타우병증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 비-거울상 이성질체, 호변 이성질체, 라세미체, 용매화물, 대사 전구체, 또는 프로드럭의 용도뿐 아니라, 대상체의 타우병증을 치료하기 위한 또는 타우병증의 치료를 돕기 위한 방법도 본 명세서에 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

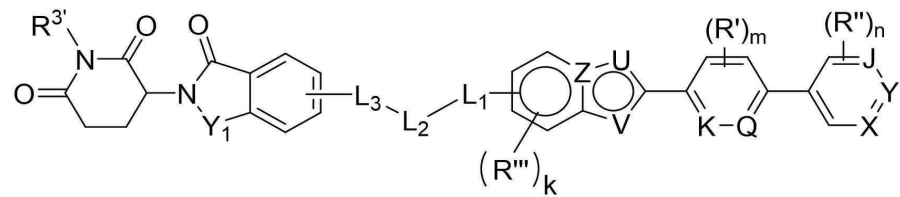
명세서

청구범위

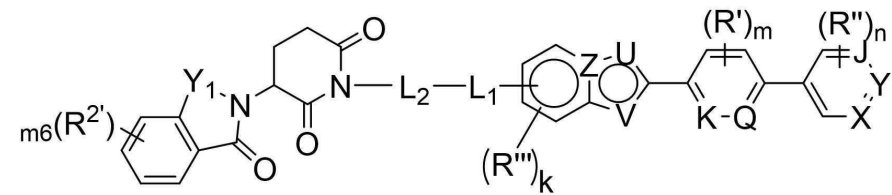
청구항 1

화학식 (I) 내지 화학식 (VI) 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체 (enantiomer), 비-거울상 이성질체, 호변 이성질체 (tautomer), 라세미체 (racemate), 용매화물 (solvate), 대사 전구체 (metabolic precursor), 또는 프로드럭 (prodrug):

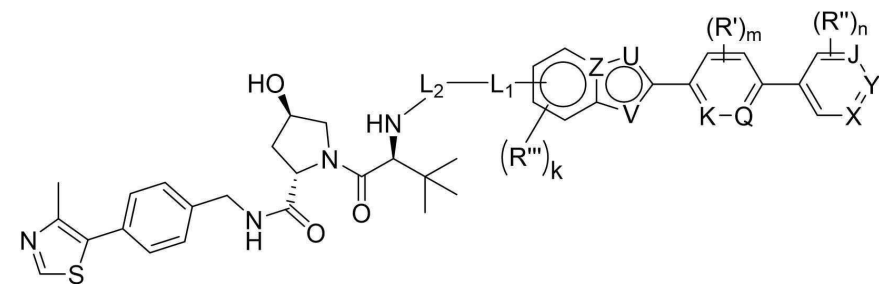
[화학식 (I)]



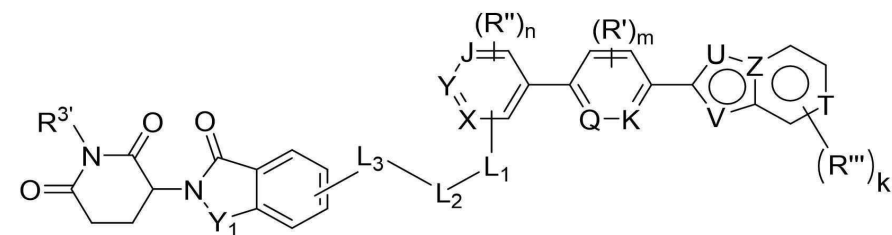
[화학식 (II)]



[화학식 (III)]



[화학식 (IV)]



고, 이때 Z 및 U은 동시에 헤테로원자(heteratom)가 아니고;

화학식 (II)에서, $R^{2'}$ 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V은 N이고, Z 및 U은 동시에 헤테로원자가 아니고;

화학식 (III)에서, V은 N이고, Z 및 U은 동시에 헤테로원자가 아니고;

화학식 (IV)에서, L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기이고; $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V은 N 또는 NH 이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고;

화학식 (V)에서, $R^{2'}$ 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고; V은 N 또는 NH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고;

화학식 (VI)에서, V은 N이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유한다).

청구항 2

제1항에 있어서,

L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-45} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티(cyclic moiety)로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

바람직하게는, L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-40} 탄화수소쇄이고;

바람직하게는, L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} , C_{1-24} , 또는 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

바람직하게는, L_2 은 비치환된 C_{1-26} , C_{5-26} , C_{5-20} , C_{5-15} , C_{15-20} , 또는 C_{20-25} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기인 것인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-30} 탄화수소쇄이고,

상기 탄화수소쇄 중 하나 이상의쇄 원자는 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 독립적으로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고;

바람직하게는, L_2 의 탄화수소쇄 중 적어도 하나의쇄 원자는 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{a1}-$, $-N=$ 또는 $=N-$ 로 독립

적으로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이고; 바람직하게는 -O-로 대체된 것인, 화합물.

청구항 4

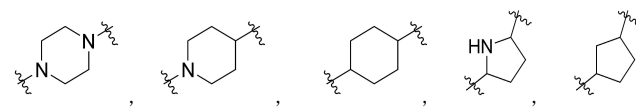
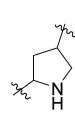
제1항에 있어서,

L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌(carbocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

바람직하게는, L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌(alkenylene), 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌(alkynylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 카보사이클리렌 또는 헤테로사이클리렌은  또는  인 것인, 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서,

L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 3-6 원 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 페닐렌, 및 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서,

L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, n-펜틸렌, n-헥실렌, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, $-O(CH_2)_6O-$, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서,

L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로 원자를 갖는 6-원 (membered) 헤테로사이클릭 기로 독립적으로 대체되고;

바람직하게는, L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 피페리딘 (piperidine), 피페라진(piperazine) 또는 모르폴린(morpholine)로 독립적으로 대체되고;

바람직하게는, L_2 의 탄화수소 쇄의 적어도 하나의 쇄 원자는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 기로 독립적으로 대체된 것인, 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서,

L_2 은 비치환된 탄화수소 쇄이고, 선택적으로 탄화수소 쇄의 하나 이상의 쇄 원자는 $-NR^{a1}$ -로 독립적으로 대체되고, 각각의 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기거나, 또는 선택적으로 2개의 R^{a1} 들은 이들의 중간에 있는 원자(intervening atom)와 함께 취해져서 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인, 화합물.

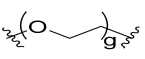
청구항 10

제9항에 있어서,

R^{a1} 의 적어도 하나는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 (예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸), 질소 보호기 (예를 들면, 벤질, t-부틸 카보네이트, 벤질 카바메이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트 (9-fluorenylmethyl carbonate), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔설포아마이드 (p-toluenesulfonamide))인 것인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

L_2 은  이고, 이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 것인, 화합물.

청구항 12

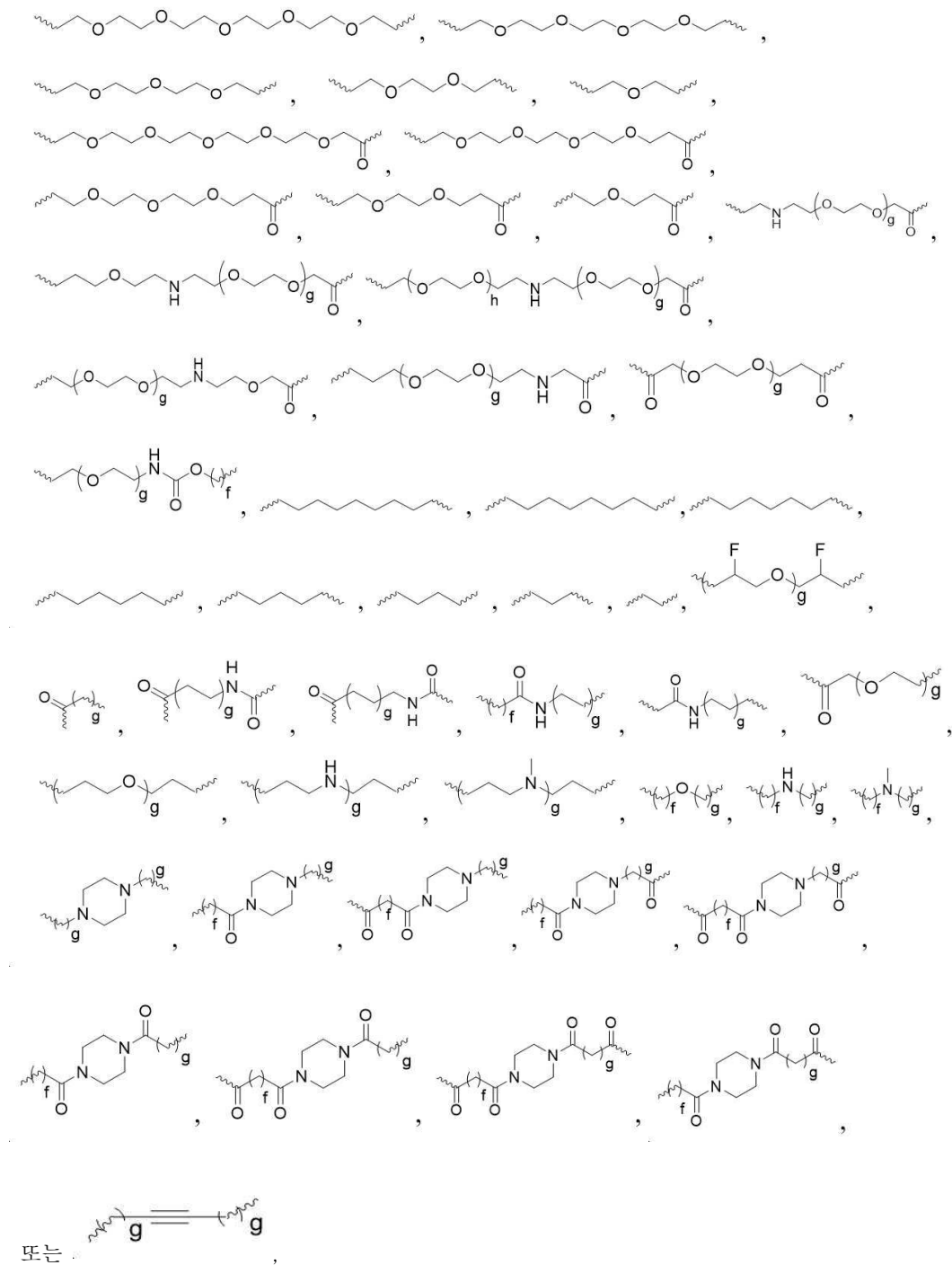
제1항에 있어서,

L_2 은 모이어티 $-O-$, , $-NHC(=O)-$ 또는 $-NH-$ 를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

L₂은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



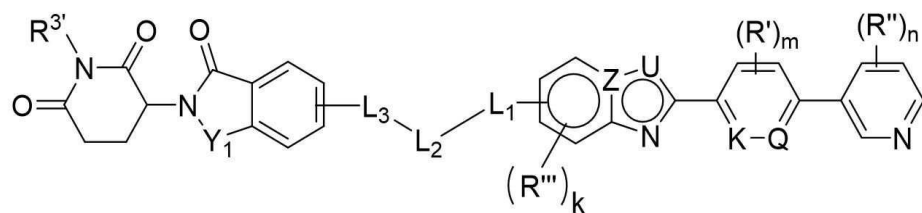
이때 g는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고; f은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, h은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 것인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (I-1)]

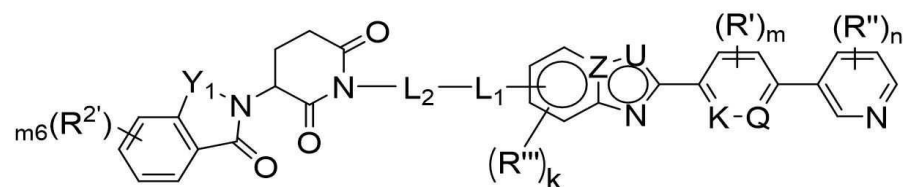


청구항 15

제1항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (II-1)]

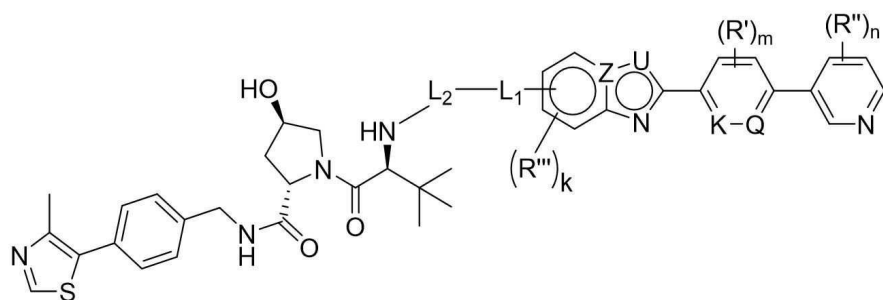


청구항 16

제1항에 있어서,

화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (III-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (III-1)]

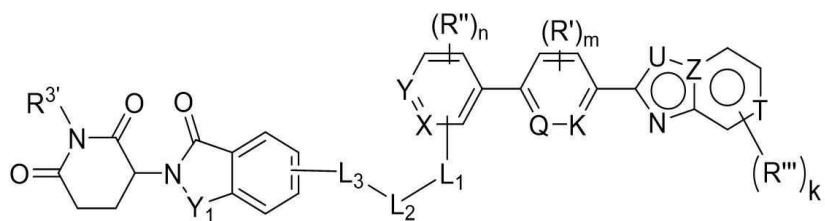


청구항 17

제1항에 있어서,

화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (IV-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (IV-1)]

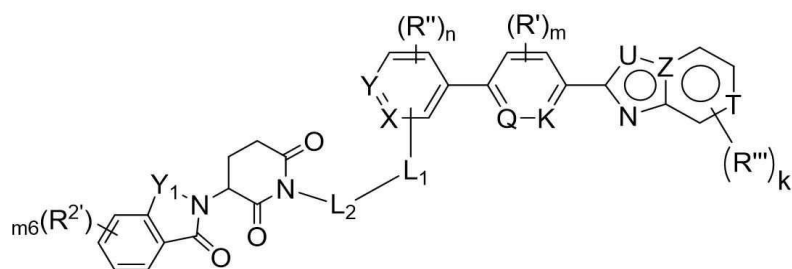


청구항 18

제1항에 있어서,

화학식 (V)의 화합물은 하기 화학식 (V-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (V-1)]

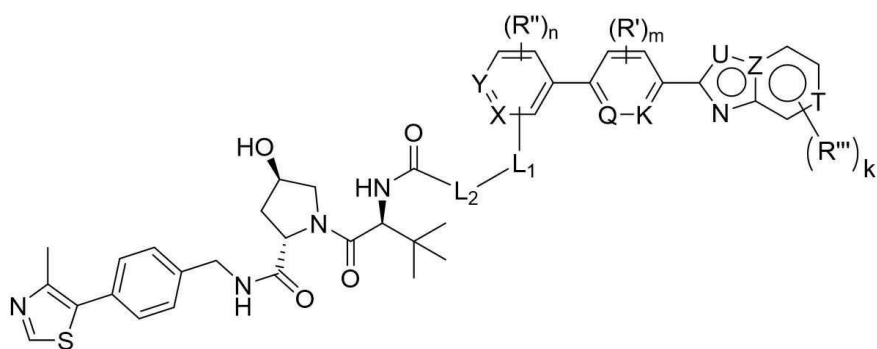


청구항 19

제1항에 있어서,

화학식 (VI)의 화합물은 하기 화학식 (VI-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (VI-1)]

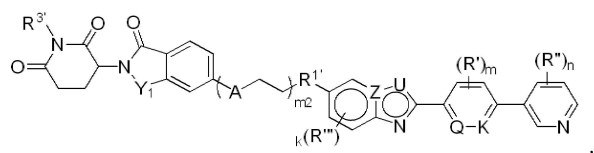


청구항 20

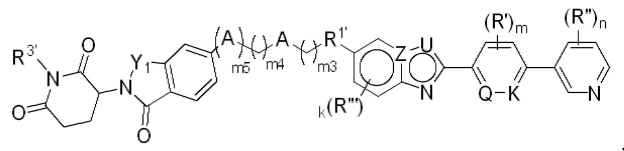
제14항에 있어서,

화학식 (I-1)의 화합물은 하기 화학식 (1), (5), (6), (8), (10) 또는 (13)의 화합물인, 화합물:

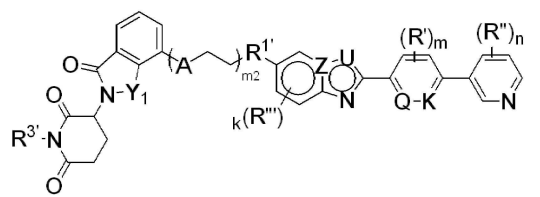
[화학식 (1)]



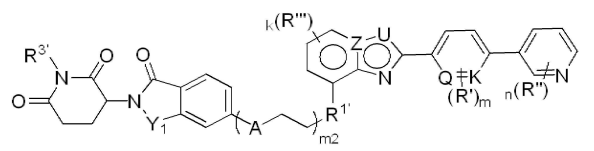
[화학식 (5)]



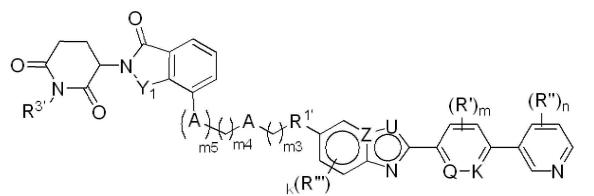
[화학식 (6)]



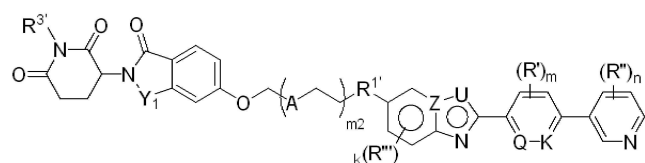
[화학식 (8)]



[화학식 (10)]



[화학식 (13)]

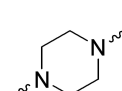


청구항 21

제20항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (1)의 화합물이고, R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고

/이거나; R'''은 H, OH 또는 할로젠이고/이거나; R¹은 O, NH,  또는  이고/이거나; A은 O, NH,

 또는  이고/이거나; m2은 2, 3, 4 또는 6이고/이거나; R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬인 것인, 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (5)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A은 0, NH 또는  이고/이거나; m4은 0, 1, 2, 또는 3이고/이거나; m5은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; m3은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; R^{1'}은 0, NH 또는  이고/이거나; R^{''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬인 것인, 화합물.

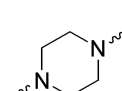
청구항 23

제20항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (6)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A는 0, NH 또는  이고/이거나; m2은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고/이거나; R^{1'}은 0, NH 또는  이고/이거나; R^{''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n은 0 또는 1인 것인, 화합물.

청구항 24

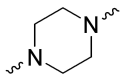
제20항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (8)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A은 0, NH,  또는  이고/이거나;  이고/이거나; m2은 1, 2, 3 또는 4이고/이거나; R^{1'}은 0, NH,  또는  이고/이거나; R^{''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; k은 0 또는 1이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1 또는 2이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃

알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로 사이클로알킬이고/이거나; n는 0, 1 또는 2인 것인, 화합물.

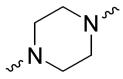
청구항 25

제20항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (10)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m5은 0 또는 1이고/이거나; m4은 0 또는 1 이고/이거나; m3은 1, 2, 3, 4 또는 5 이고/이거나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R^{1''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠 이고/이거나; k 은 0 또는 1이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0 또는 1이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고/이거나; n은 0 또는 1인 것인, 화합물.

청구항 26

제20항에 있어서,

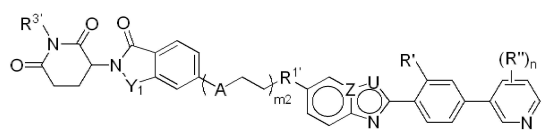
상기 화합물은 화학식 (13)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m2은 1, 2, 3 또는 4이고/이거나; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고/이거나; R^{1''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고/이거나; m은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬인 것인, 화합물.

청구항 27

제20항에 있어서,

상기 화학식 (1)의 화합물은 화학식 (1-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (1-1)]

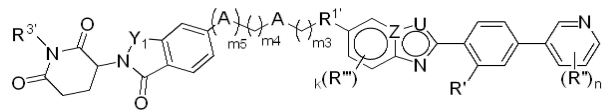


청구항 28

제20항에 있어서,

상기 화학식 (5)의 화합물은 화학식 (5-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (5-1)]

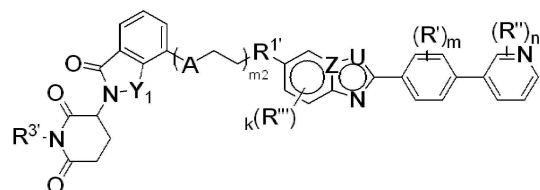


청구항 29

제20항에 있어서,

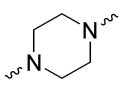
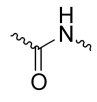
상기 화학식 (6)의 화합물은 화학식 (6-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (6-1)]



청구항 30

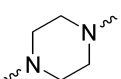
제27항에 있어서,

$R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A은 O, NH,  또는  이고; m_2 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

$R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R' 은 H, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R'' 은 H, F, Cl, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 사이클로프로필아미노인 것인, 화합물.

청구항 31

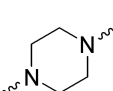
제28항에 있어서,

$R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A은 O, NH,  또는  이고; m_5 은 0 또는 1이고; m_4 은 0, 1, 2, 3

또는 4이고; m_3 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐이고; R' 은 H, 할로겐, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 32

제29항에 있어서,

$R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A은 O, NH,  또는  이고; m2은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

$R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬인 것인, 화합물.

청구항 33

제20항에 있어서,

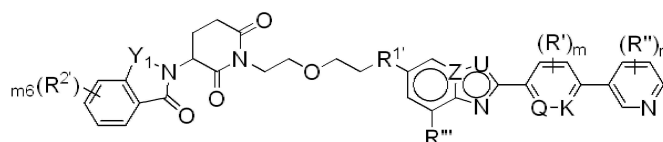
상기 화합물은 화학식 (1), (5), (6), (8), (10) 또는 (13)의 화합물이고, K은 CH이고 Q은 N이거나; 또는 K은 N이고 Q은 CH이거나; 또는 K 및 Q은 둘 다 CH인 것인, 화합물.

청구항 34

제15항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (3)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (3)]



청구항 35

제34항에 있어서,

$R^{2'}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고/이거나; m6은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나;

$R^{1'}$ 은 O 또는 NH이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노이고/이거나;

R''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서,

Z은 C이고 U은 O 또는 S이거나; 또는 Z은 N이고 U은 CH이고/이거나;

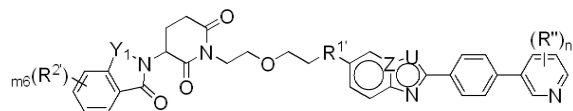
K은 CH이고 Q은 N이거나; 또는 K은 N이고 Q은 CH이거나; 또는 K 및 Q 둘 다 CH인 것인, 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (3-1)의 화합물인, 화합물:

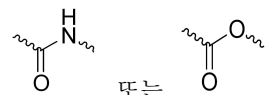
[화학식 (3-1)]



청구항 38

제37항에 있어서,

$R^{2'}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고; m_6 은 0, 1, 2 또는 3이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,



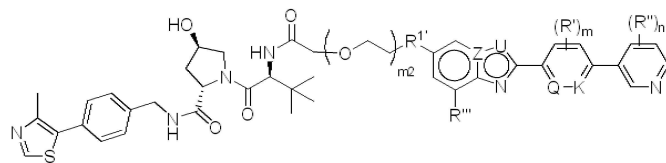
이고; $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노인 것인, 화합물.

청구항 39

제16항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (15)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (15)]



청구항 40

제39항에 있어서,

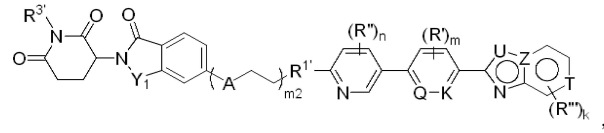
m_2 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH, 이고/이거나; $R^{1'}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시 이고; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노인 것인, 화합물.

청구항 41

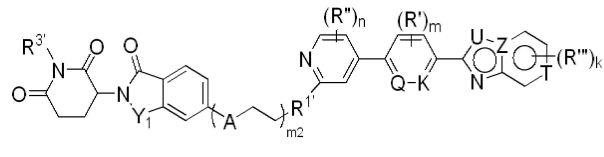
제17항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (2), (7), (9), (11), (12) 또는 (14)의 화합물인, 화합물:

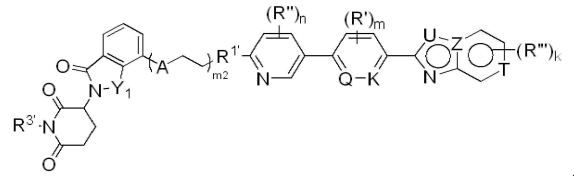
[화학식 (2)]



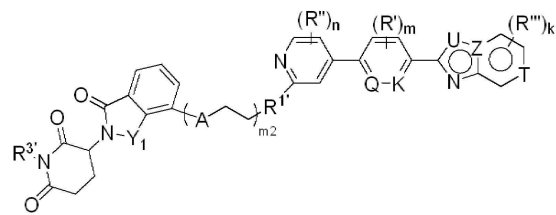
[화학식 (7)]



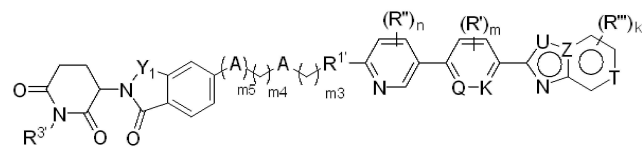
[화학식 (9)]



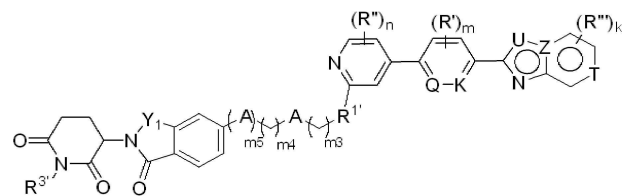
[화학식 (11)]



[화학식 (12)]



[화학식 (14)]



청구항 42

제41항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (2)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R^1 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (7)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R^1 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3인 것인, 화합물.

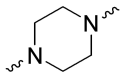
청구항 44

제41항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (9)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R^1 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

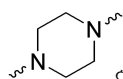
청구항 45

제41항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (11)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고/이거나; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

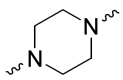
청구항 46

제41항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (12)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A은 O, NH,  또는  이고; m_3 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; m_4 은 0 또는 1, 2 또는 3이고; m_5 은 0 또는 1, 2 또는 3이고; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m 은 0, 1, 2 또는 3이고; $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

청구항 47

제41항에 있어서,

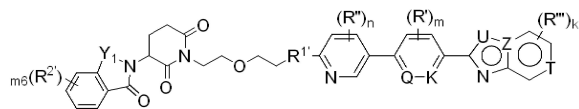
상기 화합물은 화학식 (14)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고/이거나; A은 O, NH,  또는  이고/이거나; m_3 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고/이거나; m_4 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고/이거나; m_5 은 0 또는 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고/이거나; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m 은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나; $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

청구항 48

제18항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (4)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (4)]



청구항 49

제48항에 있어서,

R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고/이거나; m6은 0, 1, 2 또는 3이고/이거나;

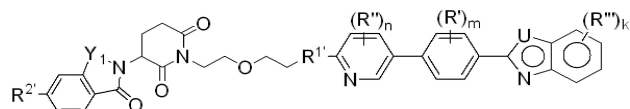
R'은 O, NH,  또는  이고/이거나; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노 이고/이거나; R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠인 것인, 화합물.

청구항 50

제48항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (4-1)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (4-1)]

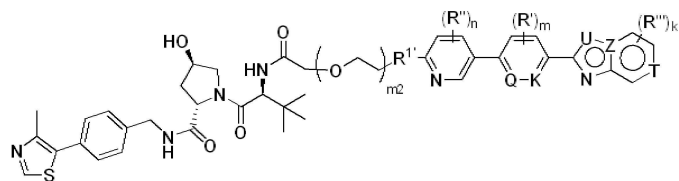


청구항 51

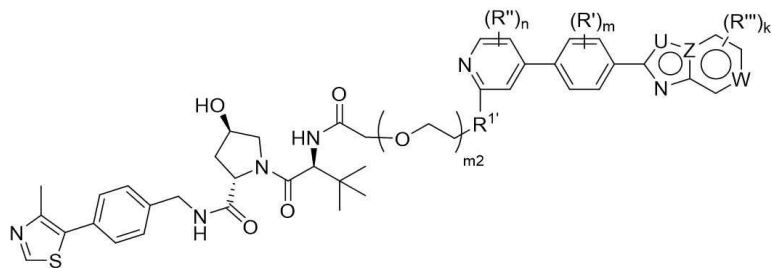
제19항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (16) 또는 화학식 (17)의 화합물인, 화합물:

[화학식 (16)]



[화학식 (17)]



청구항 52

제51항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (16)의 화합물이고,

Z은 C이고 U은 O 또는 S이고 T은 CH이거나; Z은 N이고, U은 CH이고 T은 CH이거나; Z은 C이고, T은 N이고 U은 CH인 것인, 화합물.

청구항 53

제51항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (17)의 화합물이고,

Z은 C이고, U은 O 또는 S이고 T은 CH이거나; Z은 N이고, U은 CH이고 T은 CH이거나; Z은 C이고, T은 N이고 U은 CH인 것인, 화합물.

청구항 54

제1항에 있어서,

상기 화합물은 표 1에 나열된 화합물로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 56

대상체의 타우병증(tauopathy)을 치료하거나 타우병증의 치료를 돕기 위한 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 제55항에 기재된 조성물을, 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

타우병증을 치료하기 위한 약제(medicament)를 제조하는 데에 있어서 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 제55항에 기재된 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2019년 11월 13일에 출원된 미국 임시출원 62/935,017에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용이 전체로서 본 명세서에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0002] 신경퇴행성 질병 (Neurodegenerative diseases)은 매년 5천만으로 추정되는 미국인들에게 영향을 미치며, 헤아릴 수 없는 개인의 비용(personal toll)과 연간 수천억 달러의 의료비 및 생산성 손실의 경제적 비용을 일으킨다. 타우병증 (Tauopathy)은 인간 뇌 내에서 타우 단백질 (Tau protein) (미세소관-관련 단백질 타우, microtubule-associated protein tau, MAPT)의 병리적 응집 (pathological aggregation)과 관련된 신경퇴행성 질병의 한 부류이고, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease; AD), 근위축성 측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 헌팅턴병 (Huntington's disease; HD), 파킨슨병 (Parkinson's disease; PD), 피크병 (Pick's Disease; PiD), 및 진행핵상마비 (Progressive Supranuclear Palsy; PSP)을 포함한다. 타우병증에서, 타우의 응집은, 타우 병리학이 일관적인 시공간적 패턴 (spatiotemporal pattern)을 나타내는 AD 뇌에서 보이는 것과 같이, 프리온-유사 방식으로 뇌를 통해 확산된다 (H. Braak et al., Neurobiol Aging (1995), 16(3):271-78; H. Braak et al., Acta Neuropathol (2006) 112(4):389-404). 짧은 피브릴 (fibril)들로 주로 이루어지는 타우 전파 시드(propagation seed)는 광범위한 세포 타우 병리학이 결여된 뇌 영역의 시냅스 부분에 상당히 풍부한 것으로 밝혀져 왔고, 이는 타우 시드가 시냅스로 연결된 뉴런 네트워크를 따라 인간 뇌를 통해 퍼질 수 있음을 나타낸다.

[0003] 연구되었거나 현재 연구 중인 응집된 타우 종을 제거하기 위한 많은 치료적 접근에도 불구하고, 현재로서는 이러한 신경퇴행성 질병의 진행을 중단, 예방 또는 역전시키는 효과적인 치료법이 없다. 따라서, 이러한 신경퇴행성 질병의 진행을 늦추고/늦추거나 발병을 예방할 수 있는 새로운 제제에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 정상적인 세포내 기능이 방해받지 않도록, 정상적인 기능적 구성의 타우와 병리적 형태의 타우를 구별하는 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004] 요약

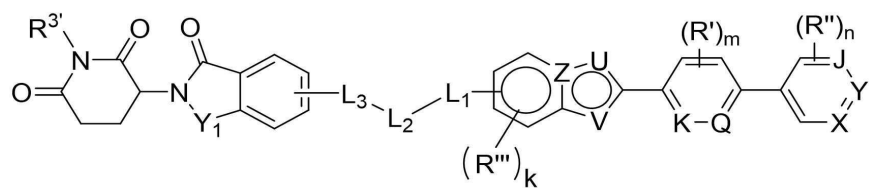
[0005] 본 개시 내용은 단백질의 분해 및 제거 (proteomic degradation and clearance)를 위해 타우 응집체 (Tau aggregate)에 결합하고, 응집체를 마킹하는 유비퀴틴 E3 리가아제(ubiquitin E3 ligase)를 모으는 (recruit) 신규한 이중 특이적인(bispecific) 컨주게이트 (conjugate) 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 타우 응집체에 특이적으로 결합하고, 타우 응집체와 단량체의(monomeric) (정상적인) 타우를 구별한다. 이러한 결과는 임상에서의 사용을 위한 화합물의 적절성을 시사하며, 이때 이들이 인간 타우병증 환자의 뇌에서 정상/생리적인 타우 종에 대해 최소한의 효과를 가지면서, 병리적 타우의 제거를 촉진하는 가능성을 갖는다.

[0006] 본 개시 내용은 타우 응집체와 연관된 질환 및 비정상의 군의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은, 타우 응집체와 연관된 질환 또는 비정상을 치료, 완화 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물 또는 본 명세서에서 설명되는 이중 특이적 컨주게이트를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본 명세서에서 설명되는 화합물의 치료학적 유효량은 신경퇴행성 질병의 진행을 중단, 예방 또는 역전시키기에 효과적이다.

[0007] 일부 양태에서, 타우-관련된 신경퇴행성 질병의 치료를 위한 화합물의 약제학적 조성물이 제공된다. 제공되는 조성물은 본 명세서에서 설명되는 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

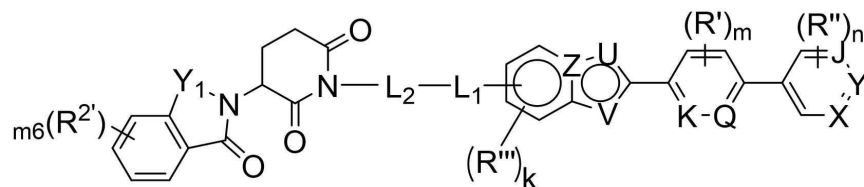
[0008] 본 개시 내용의 일 측면은 화학식 (I)-(VI) 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (solvate), 수화물 (hydrate), 다형체 (polymorph), 공결정 (co-crystal), 호변 이성질체 (tautomer), 입체 이성질체 (stereoisomer), 동위원소 표지된 유도체 (isotopically labeled derivative), 또는 프로드럭 (prodrug)이고:

[0009] [화학식 (I)]



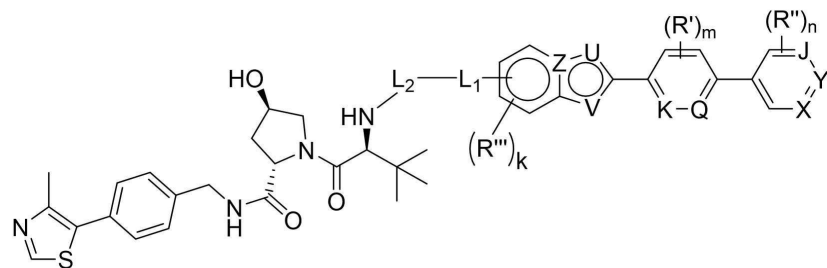
[0010]

[0011] [화학식 (II)]



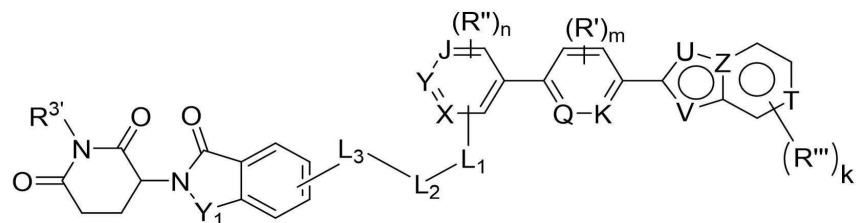
[0012]

[0013] [화학식 (III)]



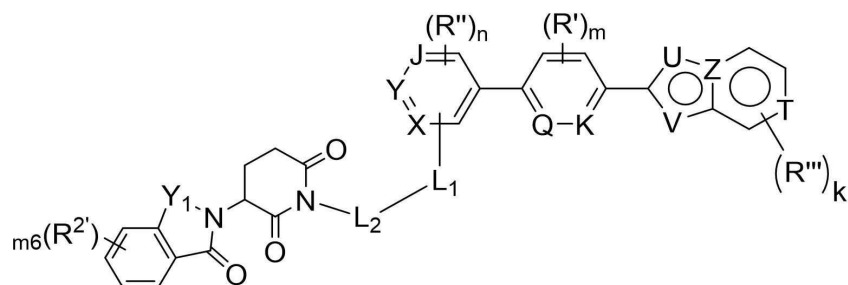
[0014]

[0015] [화학식 (IV)]



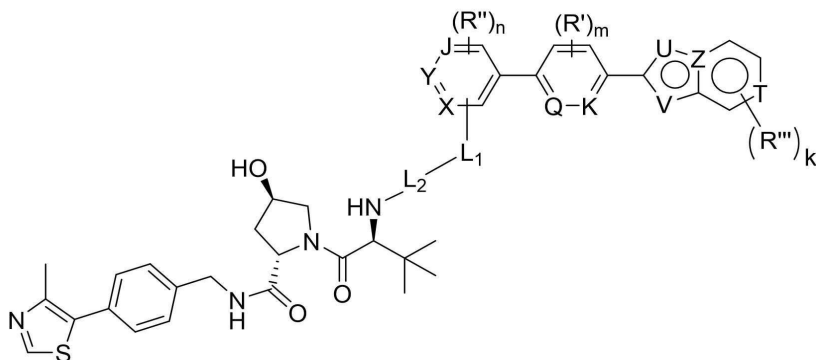
[0016]

[0017] [화학식 (V)]



[0018]

[화학식 (VI)]



이때 $L_1, L_2, L_3, X, Y, J, Q, K, T, U, V, Z, Y_1, R', R'', R''', R^{2'}, R^{3'}, n, m, k$ 및 m_6 은 본 명세서에서 정의된 것과 같다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 본 개시 내용의 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 유효량의 본 개시 내용의 화합물 또는 본 개시 내용의 조성물을 투여하는 단계
를 포함하는, 대상체의 타우병증의 치료를 돕는 방법으로서, 여기서 화합물 또는 조성물은 대상체를 치료하거나
또는 대상체의 치료를 돕는다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 타우병증 또는 타우-관련 질병 또는 질환의 치료에서의 본 개시 내용의 화합물의 용도이다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 타우병증 또는 타우-관련 질병 또는 질환의 치료를 위한 약제(medicament)의 제조를 위한 본 개시 내용의 화합물의 용도이다.

본 게시 내용의 또 다른 측면은 타우병증 또는 타우 관련 질병 또는 질환의 진단에 있어서 본 게시 내용의 화합물의 용도이다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 본 개시 내용의 화합물 또는 본 개시 내용의 조성물, 및 이의 사용을 위한 인쇄된 설명서(instruction)를 포함하는 키트이다.

본 개시 내용의 또 다른 측면은 본 개시 내용의 화합물을 합성하는 방법이다.

전술한 요약은 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니다. 본 명세서에 기술된 예시적인 양태 및 특징에 더하여, 본 개시 내용의 추가 측면, 양태, 목적 및 특징은 도면, 상세한 설명 및 청구범위로부터 완전히 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 APNAb005 ELISA 분석에 의해 측정된 타우 응집체의 분해를 보여준다. 1 μ M 화합물 162842의 처리시, 광학 밀도 (Optical Density; O.D.) 450 값이 비히클 (vehicle)에 비해 20% 감소하고, 이는 타우 응집체의 감소를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 개시 내용은 타우 단백질의 응집된 형태에 특이적으로 결합하고, 유비퀴틴 E3 리가아제에도 결합하는 화합물을 제공한다. E3 리가아제는 활성화된 유비퀴틴을 표적 단백질의 특이적인 부위로 이동시키는 세포내 효소이다.

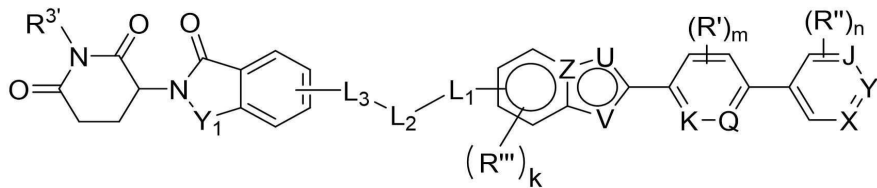
유비퀴틴은 대단히 보존된 (conserved) 작은 단백질 (8 kDa, 76개 아미노산)이며, 이는 세포내에서 편재하여 발현된다. 발현 후, 유비퀴틴은 유비퀴틴-활성화 효소 (ubiquitin-activating enzyme) ("E1")에 의해 활성화되고, 이어서 유비퀴틴-컨쥬게이팅 효소 (ubiquitin-conjugating enzyme) ("E2")로 이동된다. E3 리가아제는 유비퀴틴을 E2 효소로부터 표적 기질로 이동시킨다. 600개 넘는 상이한 E3 리가아제들이 존재할 것으로 추정되며, 이들은 다양한 상이한 단백질 기질을 인식한다. 유비퀴틴화되고 나면, 기질은 프로테아좀

(proteasome)으로 이동되고, 이는 올리고펩타이드로 단백질을 분해하고, 결국 이들을 단일 아미노산으로 분해한다. 유비퀴틴-프로테아좀 시스템은 일부 단백질의 농축을 조절하고, 손상되거나 잘못 접힌 (misfolded) 단백질을 분해하고 재활용하도록 한다.

[0033] 본 개시 내용은 타우 응집체와 관련된 질환 및 비정상 of 군의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은, 타우 응집체와 관련된 질환 또는 비정상을 치료, 완화 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물 또는 본 명세서에서 설명되는 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본 명세서에서 설명되는 화합물의 치료학적 유효량은 신경퇴행성 질병의 진행을 중단, 예방 또는 역전시키기에 효과적이다.

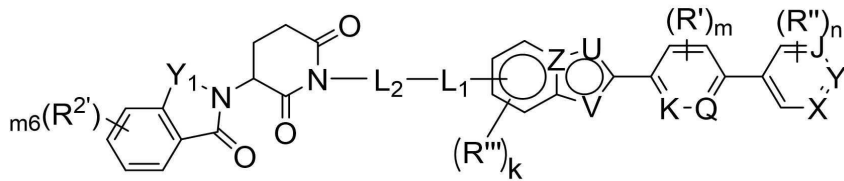
[0034] 본 개시 내용의 일 측면은 화학식 (I)-(VI) 중 어느 하나의 화합물이고:

[0035] [화학식 (I)]



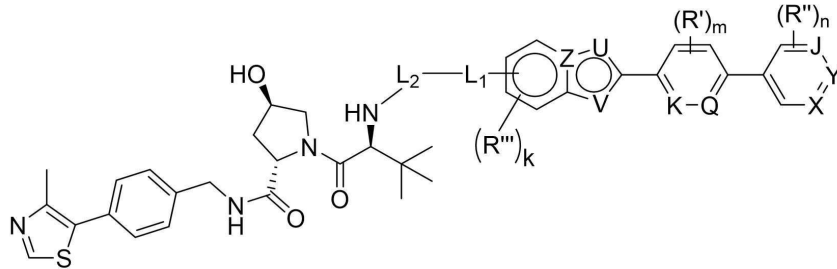
[0036]

[0037] [화학식 (II)]



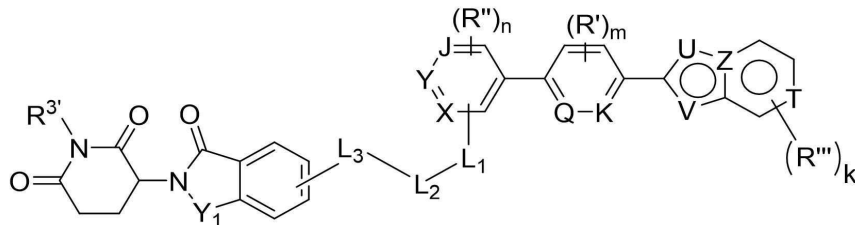
[0038]

[0039] [화학식 (III)]



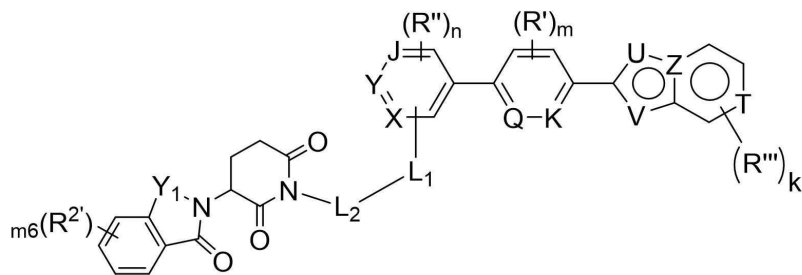
[0040]

[0041] [화학식 (IV)]



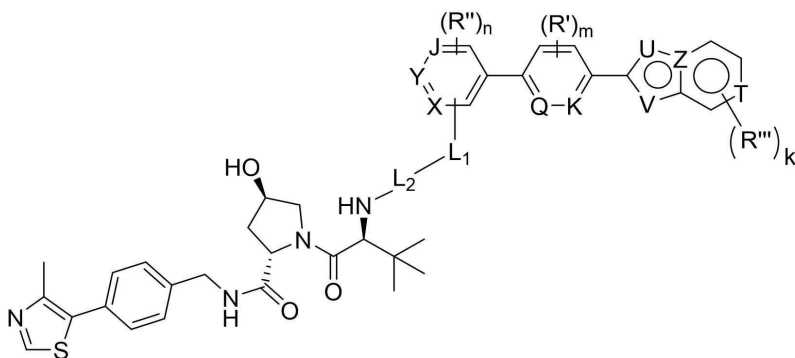
[0042]

[0043] [화학식 (V)]



[0044]

[0045] [화학식 (VI)]



[0046]

[0047] 상기 화학식 (I)에서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}$ 이고; L_1 은 결합(bond), $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기(nitrogen protecting group)이고; L_2 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기; L_3 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄(chain)이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고, 여기서 Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 여기서 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로(halo), OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J는 CR^6 또는 N이고; X는 CR^6 또는 N이고; Y는 CR^6 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y는 동시에 N이 아니고, X 및 Y는 동시에 N이 아니고; R^6 은 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않고;

[0048] 상기 화학식 (II)에서, R^2 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}$ 이고; L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄(chain)이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; V는 N이고, Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; K는 CH 또는 N이고; Q는 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q는 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J은 CR⁶ 또는 N이고; X은 CR⁶ 또는 N이고; Y은 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y은 동시에 N이 아니고, X 및 Y은 동시에 N이 아니고; R⁶은 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않고;

[0049]

상기 화학식 (III)에서, L₁은 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₂은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; V은 N이고, Z 및 U은 동시에 헤테로원자가 아니고; K은 CH 또는 N이고; Q은 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J은 CR⁶ 또는 N이고; X은 CR⁶ 또는 N이고; Y은 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y은 동시에 N이 아니고, X 및 Y은 동시에 N이 아니고; R⁶은 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않고;

[0050]

상기 화학식 (IV)에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₃은 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₂은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; V은 N 또는 NH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하의 헤테로원자를 함유하고; K은 CH 또는 N이고; Q은 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J은 CR⁶ 또는 N이고; X은 CR⁶ 또는 N이고; Y은 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y은 동시에 N이 아니고, X 및 Y은 동시에 N이 아니고; R⁶은 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않고;

[0051]

상기 화학식 (V)에서, R^{2'} 각각은 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m₆은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; L₁은 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기이고; L₂은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소 쇠이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; V은 N 또는

NH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유하고; K은 CH 또는 N이고; Q은 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J은 CR⁶ 또는 N이고; X은 CR⁶ 또는 N이고; Y은 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y은 동시에 N이 아니고, X 및 Y은 동시에 N이 아니고; R⁶은 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않고;

[0052] 상기 화학식 (VI)에서, L₁은 결합, -NR-, -O-, 또는 -S-이고, 이때 R은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 질소 보호기; L₂은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₅₀ 탄화수소쇄이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; V은 N이고; T는 CH 또는 N이고; U, Z, V 및 T 중 2개 이하는 헤테로원자를 함유하고; K은 CH 또는 N이고; Q은 CH 또는 N이고; 이때 K 및 Q은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알킬아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노 및 C₃₋₆ 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; J은 CR⁶ 또는 N이고; X은 CR⁶ 또는 N이고; Y은 CR⁶ 또는 N이고; 이때 J, X 및 Y 중 적어도 하나는 N이지만, J 및 Y은 동시에 N이 아니고, X 및 Y은 동시에 N이 아니고; R⁶은 H, NH₂, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 NH₂, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시는 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0053] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (I)의 구조를 갖는다.

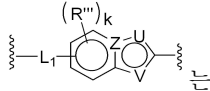
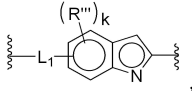
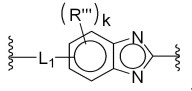
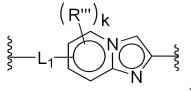
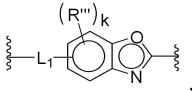
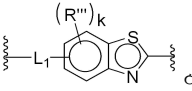
[0054] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (II)의 구조를 갖는다.

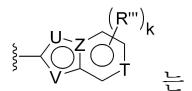
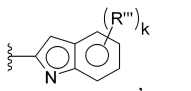
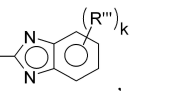
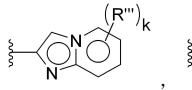
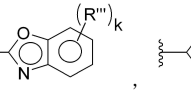
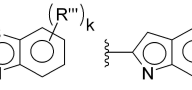
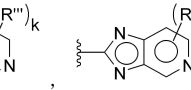
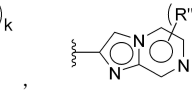
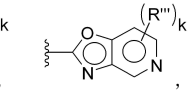
[0055] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (III)의 구조를 갖는다.

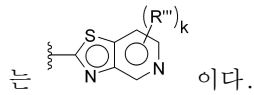
[0056] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (IV)의 구조를 갖는다.

[0057] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (V)의 구조를 갖는다.

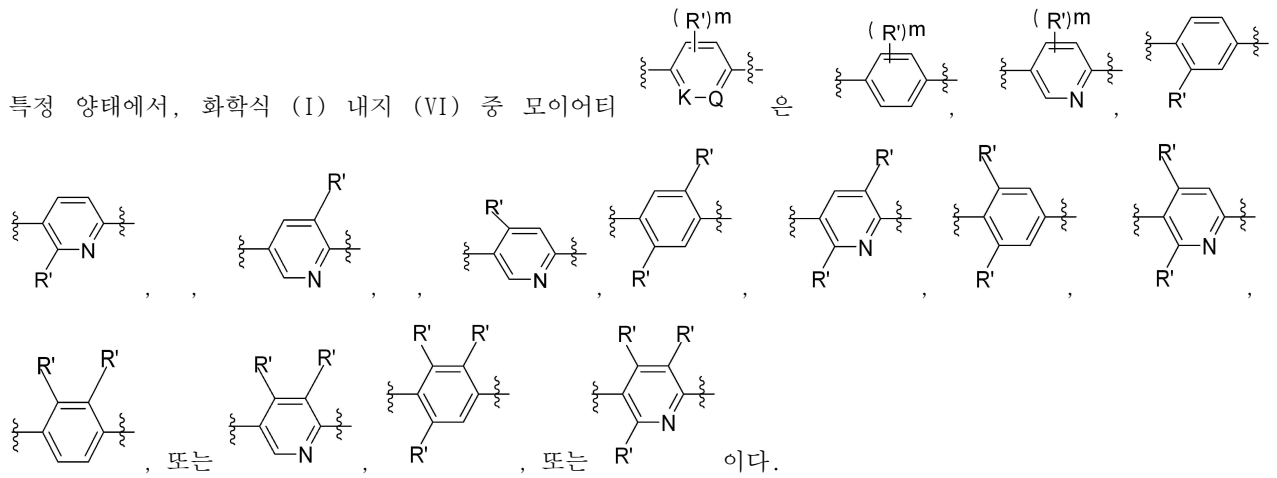
[0058] 특정 양태에서, 화합물은 화학식 (VI)의 구조를 갖는다.

[0059] 특정 양태에서, 화학식 (I), (II) 및 (III) 중 모이어티 , , , , , 또는  이다.

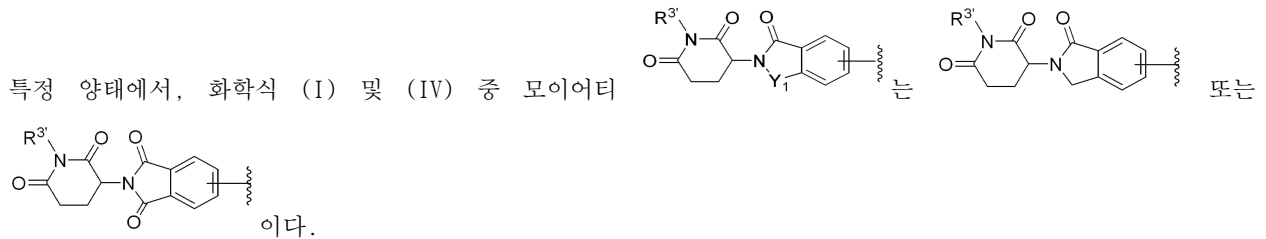
[0060] 특정 양태에서, 화학식 (IV), (V) 및 (VI) 중 모이어티 , , , , , , , , , 또는 



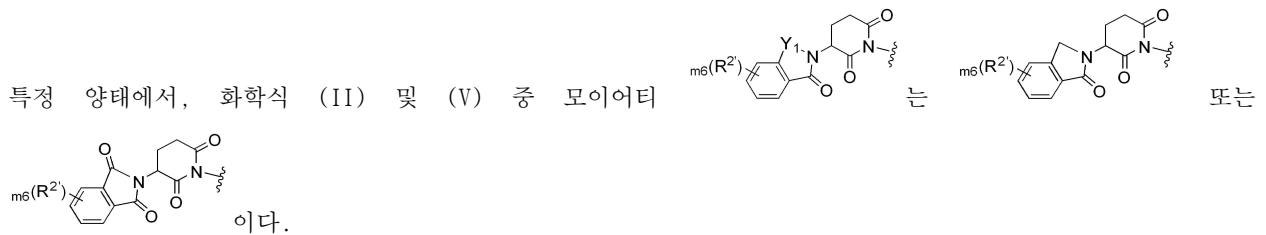
[0061]



[0062]



[0063]



[0064]

본 개시 내용의 일 양태에서, L1은 결합이다.

[0065]

본 개시 내용의 일 양태에서, L1은 -NH-, -O-, 또는 -S-이다.

[0066]

본 개시 내용의 일 양태에서, L3은 결합이다.

[0067]

본 개시 내용의 일 양태에서, L3은 -NH-, -O-, 또는 -S-이다.

[0068]

본 개시 내용의 일 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₃₀ 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 독립적으로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0069]

특정 양태에서, L2은 비치환된 C₁₋₃₀ 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0070]

특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂₄ 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 -C(=O)-, -O-, -NR^{a1}-, -S- 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1}은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₆ 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0071]

특정 양태에서, L2은 비치환된 C₁₋₂₄ 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독

립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0072] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0073] 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-20} 탄화수소쇄이고, 선택적으로 상기 탄화수소쇄의 하나 이상의쇄 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다.

[0074] 특정 양태에서, L2의 탄화수소쇄의 적어도 하나의쇄 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다.

[0075] 특정 양태에서, L2의쇄는, 수소 원자 및 치환기를 제외하고, 길이에 있어서 50 개 이하의 연이어 공유결합된 원자들을 포함한다.

[0076] 특정 양태에서, L2은, 수소 원자 및 치환기를 제외하고, 길이에 있어서 예를 들면 46, 45, 40, 35, 32, 30, 25, 23, 20, 15, 14, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 3 개의 연이어 공유결합된 원자들을 포함한다.

[0077] 특정 양태에서, L2 중 임의의 원자는 치환될 수 있다. 특정 양태에서, 연결기 (linker) L2 중 어느 원자도 치환되지 않는다. 특정 양태에서, 상기 연결기 중 어느 탄소 원자도 치환되지 않는다.

[0078] 특정 양태에서, L2은 비대칭성 탄소/입체중심(stereocenter)을 함유하는 연결기이다, 즉 sp^3 하이브리드된 탄소원자가 이에 부착된 4개의 상이한 기를 갖는다. 특정 양태에서, 이러한 L2 기를 포함하는 화합물은 거울상 이성질체 측면에서 강화되거나 (enantiomerically enriched) 또는 실질적으로 거울상 이성질체 측면에서 강화된다. 특정 양태에서, 이러한 L2 기를 포함하는 화합물은 거울상 이성질체 측면에서 순수하다. 특정 양태에서, 이러한 L2 기를 포함하는 화합물은 라세미이다.

[0079] 특정 양태에서, L2는 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌(carbocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌(heterocyclylene), 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌이다. 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알키닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 연결기이다.

[0080] L2가 본 명세서에서 설명되는 적어도 2개의 2가(divalent) 모이어티들의 조합이라는 것에 대한 인용(reference)은, 적어도 하나의 제1 2가 모이어티 및 적어도 하나의 제2 2가 모이어티로 이루어진 연결기를 가리키며, 이때 제1 및 제2 2가 모이어티는 동일하거나 상이하며, 본 명세서에서 설명되는 2가 모이어티들의 범위 내에 있고, 제1 및 제2 2가 모이어티들은 연이어 공유결합으로 서로에게 부착된다. 예를 들면, L2가 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기들의 조합일 때, $-알킬렌-헤테로알킬렌-$, $-알킬렌-(헤테로알킬렌)_2-$, 및 $-헤테로알킬렌-알킬렌-헤테로알킬렌-$ 은 모두 L2의 범위 내에 있고, 이때 상기 연결기들 중 어느 하나 중 알킬렌의 각각은 동일하거나 상이할 수 있고, 상기 연결기들 중 어느 하나 중 헤테로알킬렌의 각각은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0081] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-3} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-4} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{4-5} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 알킬렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{4-6} 알킬렌을 포함한다. 예시적인 알킬렌 기는 비치환된 알킬렌 기 예를 들면 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-(CH_2)_2-$), n-프로필렌($-(CH_2)_3-$), n-부틸렌($-(CH_2)_4-$),

n-펜틸렌 ($-(CH_2)_5-$), 및 n-헥실렌 ($-(CH_2)_6-$)을 포함한다.

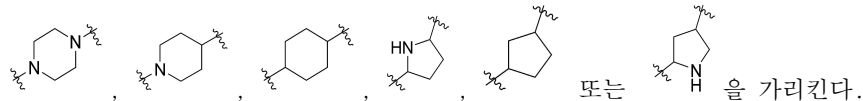
- [0082] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 알케닐렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-3} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-4} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{4-5} 알케닐렌 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-6} 알케닐렌을 포함한다.
- [0083] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-6} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-3} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-4} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{4-5} 알킬닐렌 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-6} 알킬닐렌을 포함한다.
- [0084] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-6} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-2} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-3} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{3-4} 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{4-5} 알킬렌 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{5-6} 알킬렌을 포함한다. 예시적인 헤테로알킬렌 기는 비치환된 헤테로알킬렌 기, 예를 들면 $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6-$, 및 $-O(CH_2)_6O-$, 및 아마이드 기 (예를 들면, $-NH-C(=O)-$ 및 $-C(=O)NH-$)을 포함한다.
- [0085] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알케닐렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{1-3} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{3-4} 알케닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{4-5} 알케닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{5-6} 알케닐렌을 포함한다.
- [0086] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬닐렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-6} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{2-3} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{3-4} 알킬닐렌, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{4-5} 알킬닐렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 C_{5-6} 알킬닐렌을 포함한다.
- [0087] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클리렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-6} 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{3-4} 카보사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 C_{4-5} 카보사이클리렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-6} 카보사이클리렌을 포함한다.
- [0088] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클리렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 3-6 원 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 3-4 원 헤테로사이클리렌, 치환되거나 치환되지 않은 4-5 원 헤테로사이클리렌, 또는 치환되거나 치환되지 않은 5-6 원 헤테로사이클리렌을 포함한다. 특정 양태에서, L2의 탄화수소 쇄 중 적어도 하나의 쇄 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8원 헤테로사이클릴 기로 독립적으로 대체된다. 특정 양태에서, L2의 탄화수소 쇄 중 적어도 하나의 쇄 원자는 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로사이클릴 기로 독립적으로 대체된다. 특정 양태에서, L2의 탄화수소 쇄 중 적어도 하나의 쇄 원자는 독립적으로 피페리딘, 피페라진, 또는 모르폴린으로 대체된다.
- [0089] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 아릴렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 페닐렌을 포함한다. 특정 양태에서, L2의 탄화수소 쇄 중 적어도 하나의 쇄 원자는 임의로 치환된 페닐 기로 독립적으로 대체된다.
- [0090] 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴렌의 적어도 하나, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 6-원 헤테로아릴렌을 포함한다.
- [0091] 특정 양태에서, L2은 비치환된 탄화수소 쇄이고, 선택적으로 탄화수소 쇄 중 하나 이상의 쇄 원자는 독립적으로 $-NR^{a1}-$ 로 대체되고, 이때 R^{a1} 의 각각은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기거나, 또는 선택적으로 2개의 R^{a1} 들은 이들의 중간 원자(intervening atom)와 함께 취해져서, 치환되거나 치환되

지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 양태에서, R^{a1} 의 적어도 하나는 수소이다. 특정 양태에서, R^{a1} 의 적어도 하나는 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬 (예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 메틸 또는 에틸)이다. 특정 양태에서, R^{a1} 의 적어도 하나는 질소 보호기 (예를 들면, 벤질 (Bn), t-부틸 카보네이트 (BOC 또는 Boc), 벤질 카바메이트 (Cbz), 9-플루오레닐메틸 카보네이트 (9-fluorenylmethyl carbonate; Fmoc), 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸 또는 p-톨루엔설포아마이드 (Ts))이다.

[0092]

특정 양태에서, L2은 임의로 치환된 C_{1-45} 탄화수소 채이고, 선택적으로 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-45} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 임의로 치환된 C_{1-24} 탄화수소 채이고, 선택적으로 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-24} 탄화수소 채이고, 선택적으로 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 임의로 치환된 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 선택적으로 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기이다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 선택적으로 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR^{a1}-$, $-S-$ 또는 사이클릭 모이어티로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 임의로 치환된 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-30} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 적어도 하나의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-26} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-20} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{5-26} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{5-26} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{5-20} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{5-20} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-O-$, 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{5-15} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{15-20} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{20-25} 탄화수소 채이고, 탄화수소 채의 하나 이상의 채 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-45} 탄화수소 채이다. 특정 양태에서, L2은 치환되거나 치환되지 않은 C_{5-40} 탄화수소 채이다. 특정

양태에서, L2의 탄화수소 쇠의 하나 이상의 쇠 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{a1}-$, $-N=$ 또는 $=N-$ 로 대체된다. 특정 양태에서, L2의 탄화수소 쇠의 하나 이상의 쇠 원자는 독립적으로 $-C(=O)-$, $-O-$ 또는 $-NR^{a1}-$ 로 대체되고, 이때 R^{a1} 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 질소 보호기다. 특정 양태에서, L2은 비치환된 C_{1-26} 탄화수소 쇠이고, 탄화수소 쇠의 적어도 하나의 쇠 원자는 독립적으로 $-O-$ 로 대체된다. 본 명세서에서 사이클릭 모이어티는 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌, 예를 들면



[0093] 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된 (all-carbon), 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₄₅ 탄화수소 쇠이다. 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₃₀ 탄화수소 쇠이다. 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂₆ 탄화수소 쇠이다. 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂₄ 탄화수소 쇠이다. 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂₀ 탄화수소 쇠이다. 특정 양태에서, L2은 모두 탄소로 된, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂₀ 탄화수소 쇠이다.

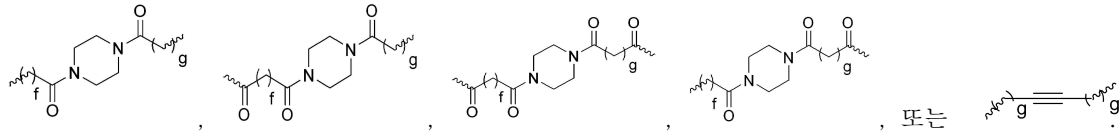
[0094] 특정 양태에서, L2은 이다. 특정 양태에서, L2은 g가 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인 모이어티를 포함한다. 특정 양태에서, g은 1이다. 특정 양태에서, g은 2이다. 특정 양태에서, g은 3이다. 특정 양태에서, g은 4이다. 특정 양태에서, g은 5이다. 특정 양태에서, g은 6이다.

[0095] 특정 양태에서, L2은 모이어티 -NHC(=O)-를 포함한다.

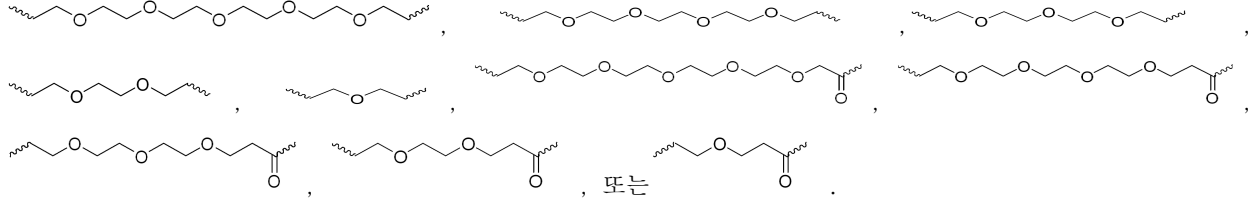
[0096] 특정 양태에서, L2은 모이어티 -NH-를 포함한다.

[0097] 본 개시 내용의 L2의 예시는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다:

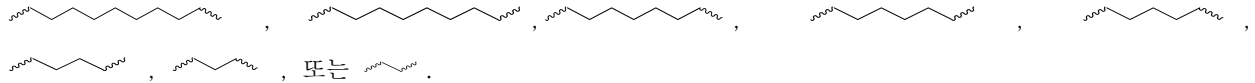
[0098]



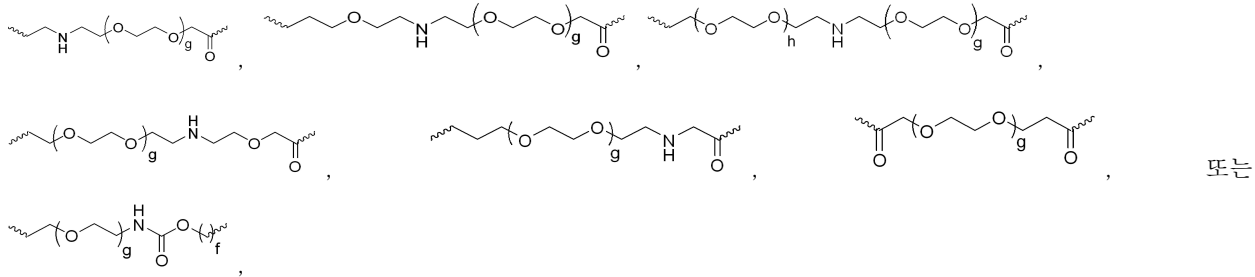
[0100] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



[0102] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:

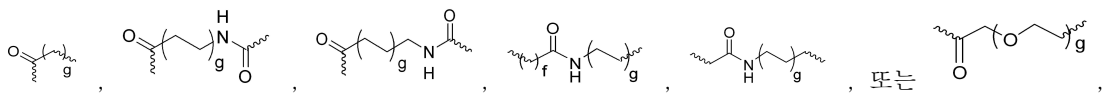


[0104] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



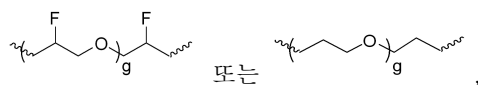
[0107] 이때 g은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; h은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; f은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0108] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



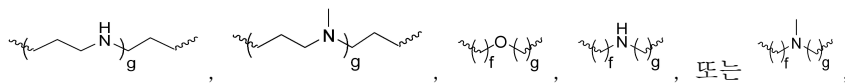
[0110] 이때 g은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0111] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



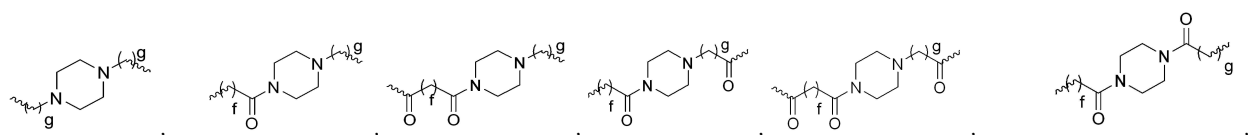
[0113] 이때 g은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

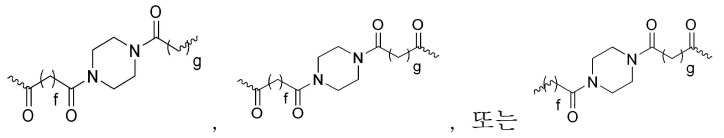
[0114] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



[0116] 이때 g은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0117] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다:



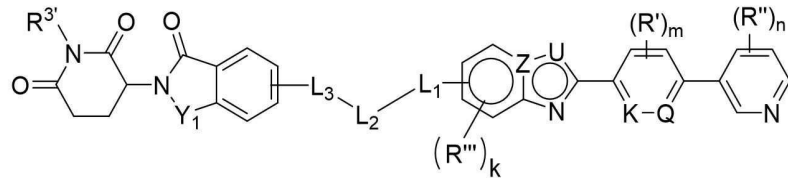


[0119] 이때 g은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; f은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0120] 특정 양태에서, L2은 다음의 화학식을 갖는다: $\sim g \equiv \sim g$, 이때 g은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

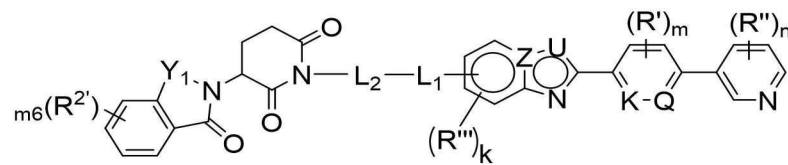
[0121] 특정 양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 다음의 구조 중 어느 하나를 갖는다:

[0122] [화학식 (I-1)]



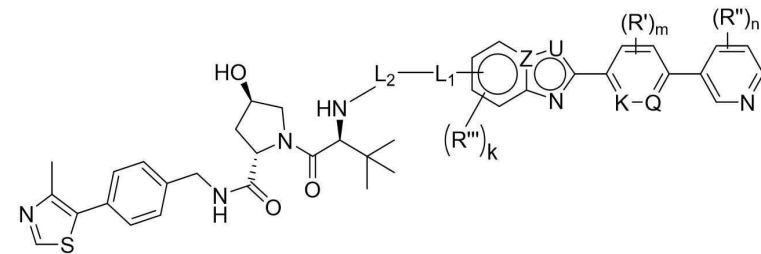
[0123]

[0124] [화학식 (II-1)]



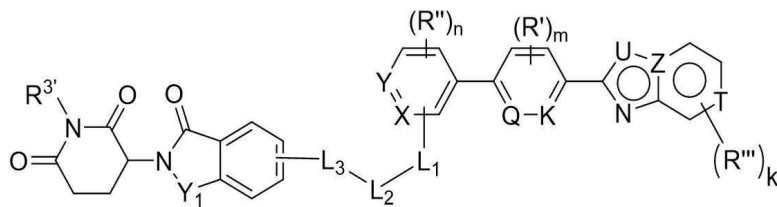
[0125]

[0126] [화학식 (III-1)]



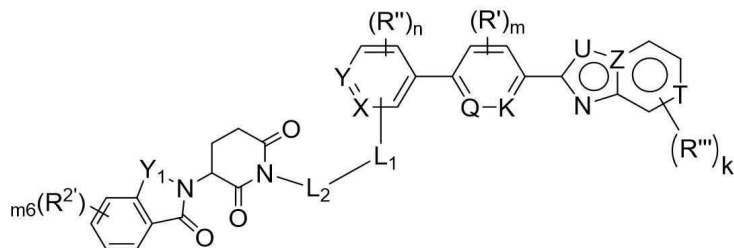
[0127]

[0128] [화학식 (IV-1)]



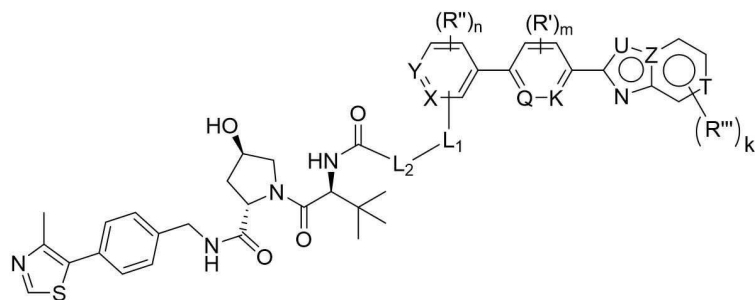
[0129]

[0130] [화학식 (V-1)]



[0131]

[0132] [화학식 (VI-1)]



[0133]

[0134] 상기 화학식 (I-1)에서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 $\text{C}(=\text{O})$ 이고; L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0135] 상기 화학식 (II-1)에서, R^2 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는 $\text{C}(=\text{O})$ 이고; L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기이고; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z는 C 또는 N이고; U는 O, S 또는 CH이고; Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; Q는 CH 또는 N이고; K는 CH 또는 N이고; Q 및 K는 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k는 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0136] 상기 화학식 (III-1)에서, L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; Z 및 U은 동시에 헤테로원자가 아니고; Q은 CH 또는 N이고; K은 CH 또는 N이고; Q 및 K은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고;

[0137] 상기 화학식 (IV-1)에서, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z 및 T 중 오직 하나만 헤테로원자이고; Q은 CH 또는 N이고; K은 CH 또는 N이고; Q 및 K은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X은 CR^6 또는 N이고; Y은 CR^6 또는 N이고; X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR^6 이고; R^6 은 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 임의로 치환되고;

[0138] 상기 화학식 (V-1)에서, R^2 각각은 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노 및 NH_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m_6 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; Y_1 은 CH_2 또는 이고; L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z 및 T 중 오직 하나만 헤테로원자이고; Q은 CH 또는 N이고; K은 CH 또는 N이고; Q 및 K은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X은 CR^6 또는 N이고; Y은 CR^6 또는 N이고; X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR^6 이고; R^6 은 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 임의로 치환되고;

[0139] 상기 화학식 (VI-1)에서, L_1 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된

알킬, 또는 질소 보호기; L_3 은 결합, $-NR-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고, R은 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 또는 질소 보호기; L_2 은 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-50} 탄화수소쇄이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; T은 CH 또는 N이고; U, Z 및 T 중 오직 하나만 헤테로원자이고; Q은 CH 또는 N이고; K은 CH 또는 N이고; Q 및 K은 동시에 N이 아니고; R''' 각각은 H, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; R' 각각은 H, 할로겐, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R'' 각각은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬아미노 및 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0, 1 또는 2이고; X은 CR^6 또는 N이고; Y은 CR^6 또는 N이고; X 및 Y 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CR^6 이고; R^6 은 H, NH_2 , C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, NH_2 , C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시는 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및/또는 할로 중 1 내지 3개로 임의로 치환된다.

[0140] 특정 양태에서, 화학식 (I-1)의 화합물은 다음의 화학식 (1), (5), (6), (8), (10) 또는 (13)의 화합물이다:

[0141] [화학식 (1)]

[0142]

[0143] [화학식 (5)]

[0144]

[0145] [화학식 (6)]

[0146]

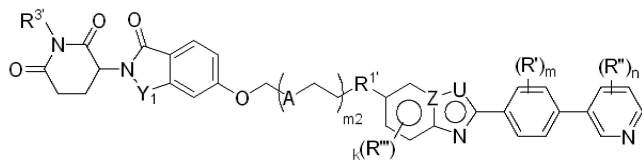
[0147] [화학식 (8)]

[0148]

[0149] [화학식 (10)]

[0150]

[0151] [화학식 (13)]



[0152]

[0153] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, CF₃, CCl₃, 메톡시 또는 에톡시이고, 더 바람직하게는 H, CF₃ 또는 메톡시이다.

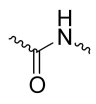
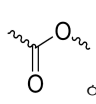
[0154] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

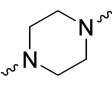
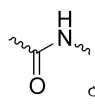
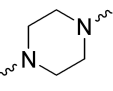
[0155] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, Cl, NH₂, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 더 바람직하게는 H, F, 디메틸아미노 또는 사이클로프로필이다.

[0156] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0157] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, R'''은 H, OH 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, OH, F 또는 Cl이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0158] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0159] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, R'¹은 O, NH,  또는  이다.

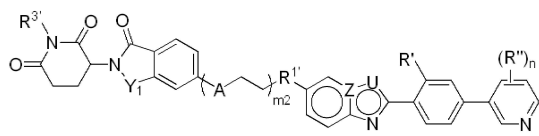
[0160] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 0 또는  이다.

[0161] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, m₂은 2, 3, 4 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

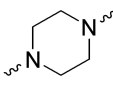
[0162] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0163] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)과 같은 구조를 갖는 화학식 (1)의 화합물이다:

[0164] [화학식 (1-1)]

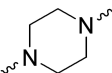


[0165]

[0166] 화학식 (1-1)에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; A은 O, NH,  또는  이고; m₂은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R'¹은 O, NH,  또는  이고; U은 O, S 또는 CH이고; Z은 C 또는 N이고; U 및 Z는 동시에 헤테로원자가 아니고; R'은 H, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고; R''은 H, F, Cl, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 사이클로프로필아미노이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0167] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, m2은 2, 3, 4 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

[0168] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 메틸이다.

[0169] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, A은 0 또는  이다.

[0170] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, R^{1'}은 0, NH 또는  이다.

[0171] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

[0172] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 S 또는 O이다.

[0173] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, R^{1'}은 H, F, Cl, OH, NH₂, 메톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 바람직하게는 H, F, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0174] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (1-1)의 화합물이고, R'은 H, C₁₋₃ 플루오로알킬, 메톡시 또는 에톡시이고, 바람직하게는 R'은 H, 메톡시 또는 CF₃이다.

[0175] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0176] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, A은 0, NH 또는  이고, 바람직하게는 0이다.

[0177] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, m4은 0, 1, 2, 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.

[0178] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, m5은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0179] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, m3은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 3 또는 5이다.

[0180] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, R^{1'}은 0, NH 또는  이다.

[0181] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, R^{1''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0182] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0183] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이다.

[0184] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

[0185] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0186] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0187] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5)의 화합물이고, R^{1''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)과 같은 구조를 갖는 화학식 (5)의 화합물이다.

 이고; m5은 0 또는 1이고; m4은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; m3은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; R^{1'}은 0,

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, A은 0이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, m5은 0 또는 1이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, m_4 은 0 또는 3이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, m3은 3, 5이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 메틸, CF₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (5-1)의 화합물이고, R'은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, A은 O, NH 또는  이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

다.

[0204] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, m2은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

[0205] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH 또는 이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

[0206] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, Z은 C 또는 N이고, U은 O, S 또는 CH이고, Z 및 U은 동시에 헤테로원자이고; 바람직하게는 Z은 C이고 U은 S이다.

[0207] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0208] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CC1₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

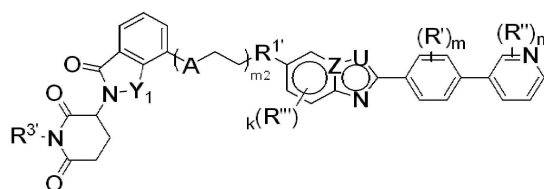
[0209] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0210] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, R' '은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CC₁₃, 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0211] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6)의 화합물이고, n은 0 또는 1이다.

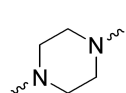
[0212] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)에 나타난 것과 같은 구조를 갖는 화학식 (6)의 화합물이다.

[0213] [화학식 (6-1)]



[0214]

[0215] 화학식 (6-1)에서, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; A는 O, NH,  또는

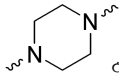


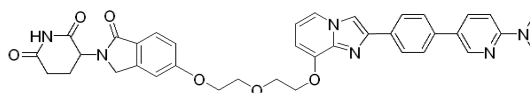
 이고; m2은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; R¹'은 O, NH,  또는  이고; R¹''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고; k은 0, 1, 2 또는 3이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; Z 및 U은 동시에 헤테로원자가 아니고; R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시 이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0216] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 메틸이다.

[0217] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, A은 0 또는 NH이다.

[0218] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, m2은 2 또는 6이다.

- [0219] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, 또는 NH이다.
- [0220] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, R' 은 H 또는 CF_3 이다.
- [0221] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0222] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , 메톡시, 메틸, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, CF_3 , F, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 가장 바람직하게는 H, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0223] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, n은 0 또는 1이다.
- [0224] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (6-1)의 화합물이고, R''' 은 N 원자에 인접한 위치에서 치환된다.
- [0225] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.
- [0226] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는  이고, 바람직하게는 CH_2 이다.
- [0227] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.
- [0228] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, m_2 은 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 2이다.
- [0229] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.
- [0230] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, R'''' 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.
- [0231] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, k은 0 또는 1이다.
- [0232] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; Z 및 U은 동시에 헤테로원자이고; 바람직하게는 Z은 N이고 U은 CH이고; 바람직하게는 Z은 C이고 U은 S이다.
- [0233] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.
- [0234] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, m은 0, 1 또는 2이다.
- [0235] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0236] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이다.



[0237] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (8)의 화합물이고 이다.

[0238] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0239] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는  이고, 바람직하게는 CH_2 이다.

[0240] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.

[0241] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, m5은 0 또는 1이다.

[0242] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, m4은 0 또는 1이다.

[0243] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, m3은 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 바람직하게는 4이다.

[0244] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0245] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, R'''은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0246] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, k 은 0 또는 1이다.

[0247] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, Z은 C, U은 S 또는 O이다.

[0248] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

[0249] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CC1₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

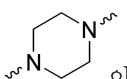
[0250] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, m은 0 또는 1이다.

[0251] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 CF₃이다.

[0252] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (10)의 화합물이고, n은 0 또는 1이다.

[0253] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0254] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바랄직하게는 CH₃이다.

[0255] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, A는 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.

[0256] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, m2은 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1이다.

[0257] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0258] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, R^{1''}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, 메틸, 메톡시 또는 F이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0259] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0260] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 S 또는 O이다.

[0261] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

[0262] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

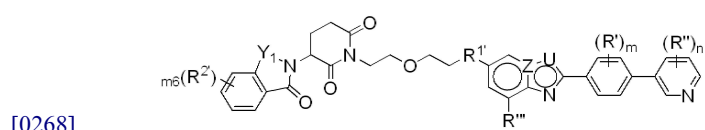
[0263] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0264] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, R^{1''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 사이클로프로필, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 가장 바람직하게는 디메틸아미노이다.

[0265] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (13)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0266] 화학식 (II-1)의 화합물의 일 양태는 다음의 화학식 (3)의 화합물이다:

[0267] [화학식 (3)]



[0269] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고, 바람직하게는 H, OH 또는 NH₂이다.

[0270] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, m6은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0271] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, R^{1'}은 O 또는 NH이다.

[0272] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0273] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0274] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, R^{1''}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬,

C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0275] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0276] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이다.

[0277] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

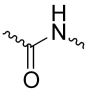
[0278] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3)의 화합물이고, R^{1'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0279] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)에 나타난 것과 같은 구조를 갖는 화학식 (3)의 화합물이다.

[0280] [화학식 (3-1)]

[0281]

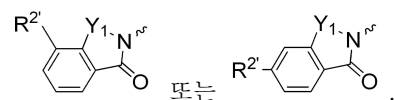
[0282] 화학식 (3-1)에서, R^{2'}은 H, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 알킬아미노 또는 NH₂이고; m₆은 0, 1, 2 또는

3이고; Y₁은 CH₂ 또는  이고; R^{1'}은 O, NH,  또는  이고; Z은 C 또는 N이고; U은 O, S 또는 CH이고; Z 및 U는 동시에 헤테로원자가 아니고; R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0283] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, R^{2'}은 H, NH₂ 또는 OH이다.

[0284] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, m₆은 0 또는 1이다.

[0285] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, m₆이 1일 때, R^{2'}은 페닐 중 다음의 위치에서 치환된다:



[0286] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, R^{1'}은 O 또는 NH이다.

[0287] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, R^{1'}은 F, 디메틸아미노, 메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0288] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (3-1)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이다.

[0289] 화학식 (III-1)의 화합물의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이다.

[0290] [화학식 (15)]

[0291]

[0292] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, m₂은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 더 바람직하게는 2 또는 5이다.

[0293] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

[0294] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, $R^{1''}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H이다.

[0295] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이다.

[0296] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이다.

[0297] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, R^1 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C_{1-3} 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H, CF_3 또는 F이다.

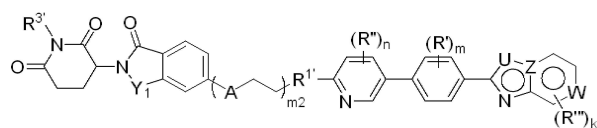
[0298] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0299] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F, 메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 디메틸아미노, 가장 바람직하게는 H 또는 디메틸아미노이다.

[0300] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (15)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

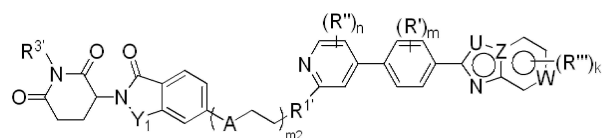
[0301] 화학식 (IV-1)의 화합물의 일 양태는 다음의 화학식 (2), (7), (9), (11), (12) 또는 (14)의 화합물이다:

[0302] [화학식 (2)]



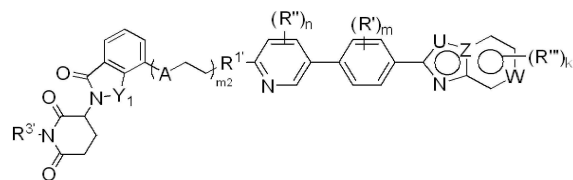
[0303]

[0304] [화학식 (7)]



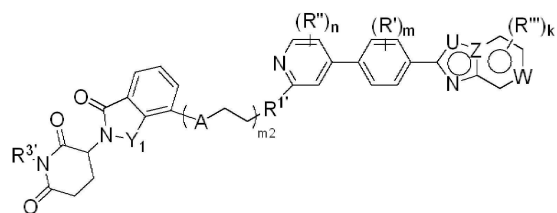
[0305]

[0306] [화학식 (9)]



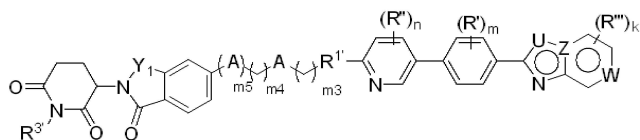
[0307]

[0308] [화학식 (11)]



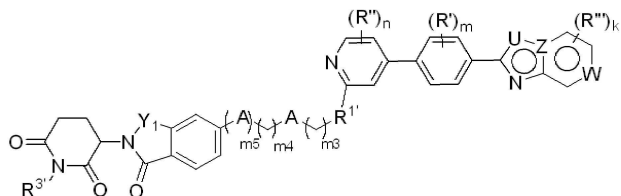
[0309]

[0310] [화학식 (12)]



[0311]

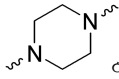
[0312] [화학식 (14)]



[0313]

[0314] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0315] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는 이다.

[0316] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.

[0317] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 6이다.

[0318] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 NH이다.

[0319] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0320] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0321] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.

[0322] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0323] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

[0324] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

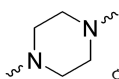
[0325] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.

[0326] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0327] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (2)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0328] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0329] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는 이다.

[0330] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.

[0331] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.

[0332] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 NH이다.

[0333] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필 아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0334] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0335] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.

[0336] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0337] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

[0338] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

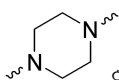
[0339] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.

[0340] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0341] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (7)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0342] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0343] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는 이다.

[0344] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는 이고, 바람직하게는 O이다.

[0345] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, m_2 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.

[0346] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0347] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0348] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0349] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF_3 , CCl_3 , 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF_3 이다.

[0350] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0351] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

[0352] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

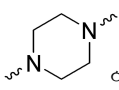
[0353] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.

[0354] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, $R^{1''}$ 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0355] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (9)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0356] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, $R^{3'}$ 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0357] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, Y_1 은 CH_2 또는  이다.

[0358] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0359] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, m2은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.

[0360] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0361] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH_2 , 메틸, 메톡시, CF_3 , CCl_3 , 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF_3 , 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0362] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0363] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3}

알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0364] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0365] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

[0366] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

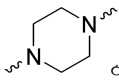
[0367] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.

[0368] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0369] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (11)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0370] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0371] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바람직하게는 CH₂이다.

[0372] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.

[0373] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, m₃은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 3이다.

[0374] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, m₄은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.

[0375] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, m₅은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0376] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0377] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.

[0378] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, n은 0, 1 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

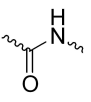
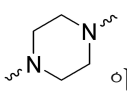
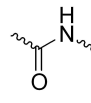
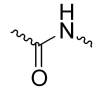
[0379] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, R'은 H, 할로겐, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.

[0380] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

[0381] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

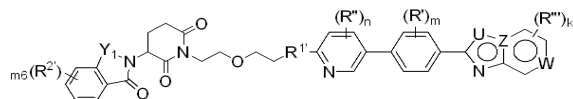
[0382] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

[0383] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.

- [0384] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0385] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (12)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0386] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, R^{3'}은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고, 바람직하게는 H 또는 메틸이다.
- [0387] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, Y₁은 CH₂ 또는  이고, 바람직하게는 CH₂이다.
- [0388] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, A은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O이다.
- [0389] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, m₃은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2, 3 또는 4이다.
- [0390] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, m₄은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 3이다.
- [0391] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, m₅은 0 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0392] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는  이다.
- [0393] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클로알킬이고, 바람직하게는 H, F, OH, NH₂, 메틸, 메톡시, CF₃, CCl₃, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이고, 더 바람직하게는 H, F, CF₃, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필아미노이다.
- [0394] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0395] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, R'은 H, 할로겐, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, F, CF₃, CCl₃, 메틸 또는 메톡시이고, 더 바람직하게는 H 또는 CF₃이다.
- [0396] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.
- [0397] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 0 또는 S이고, W은 CH이다.
- [0398] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.
- [0399] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, Z은 C이고, W은 N이고, U은 CH이다.
- [0400] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로겐이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0401] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (14)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0402] 화학식 (V-1)의 화합물의 일 양태는 다음의 화학식 (4)의 화합물이다.

[0403] [화학식 (4)]



[0404]

[0405] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, $R^{2'}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고, 바람직하게는 H, OH 또는 NH_2 이다.

[0406] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, m6은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0407] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, $R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 O 또는 NH이다.

[0408] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C_{1-3} 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0409] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0410] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{3-5} 사이클로알킬아미노 또는 C_{1-3} 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0411] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0412] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

[0413] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.

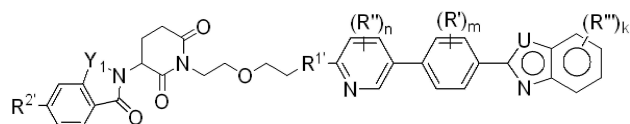
[0414] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 CH이고, W은 N이다.

[0415] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0416] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0417] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)에 나타난 것과 같은 구조를 갖는 화학식 (4)의 화합물이다.

[0418] [화학식 (4-1)]



[0419]

[0420] 화학식 (4-1)에서, $R^{2'}$ 은 H, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬아미노 또는 NH_2 이고; Y_1 은 CH_2 또는  이고;

$R^{1'}$ 은 O, NH,  또는  이고; R'' 은 H, 할로, OH, NH_2 , C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노 또는 C_{3-5} 헤테로사이클로알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R' 은 H, 할로젠, OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; m은 n은 0, 1 또는 2이고; U은 O 또는 S이고; R''' 은 H, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3}

3 알콕시 또는 할로젠이고; k는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0421] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)의 화합물이고, R^{1'}은 NH이다.

[0422] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)의 화합물이고, R^{1'}은 H이다.

[0423] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)의 화합물이고, R'은 H이다.

[0424] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)의 화합물이고, R^{2'}은 OH이다.

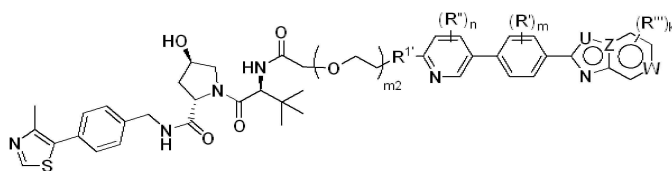
[0425] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4-1)의 화합물이고, R^{1''}은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

[0426] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, k는 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0427] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (4)의 화합물이고, U는 S이다.

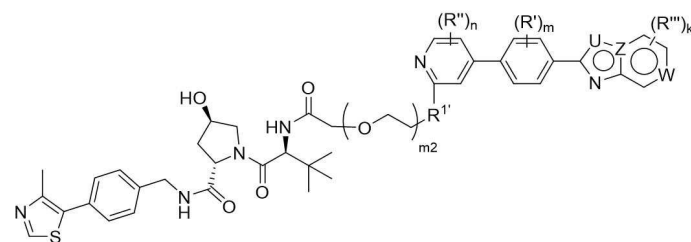
[0428] 화학식 (VI-1)의 화합물의 일 양태는 다음의 화학식 (16) 또는 (17)의 화합물이다.

[0429] [화학식 (16)]



[0430]

[0431] [화학식 (17)]



[0432]

[0433] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, m2은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 5이다.

[0434] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, R^{1'}은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.

[0435] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.

[0436] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

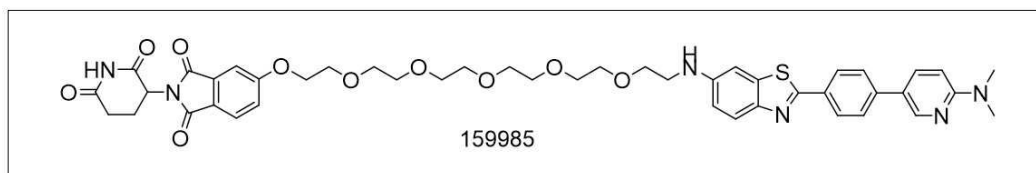
[0437] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, R^{1'}은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.

[0438] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.

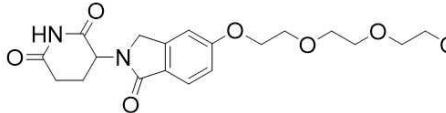
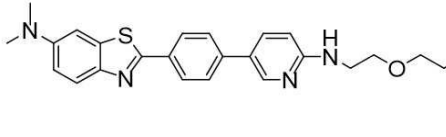
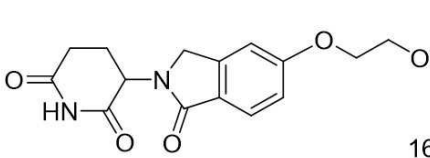
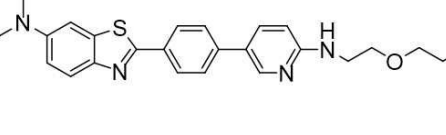
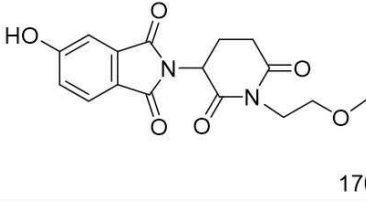
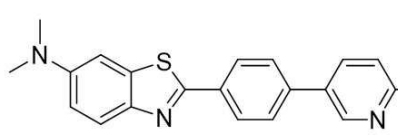
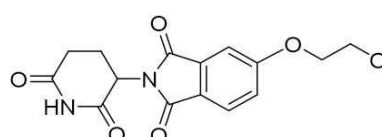
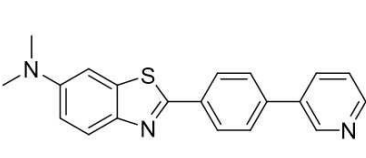
[0439] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.

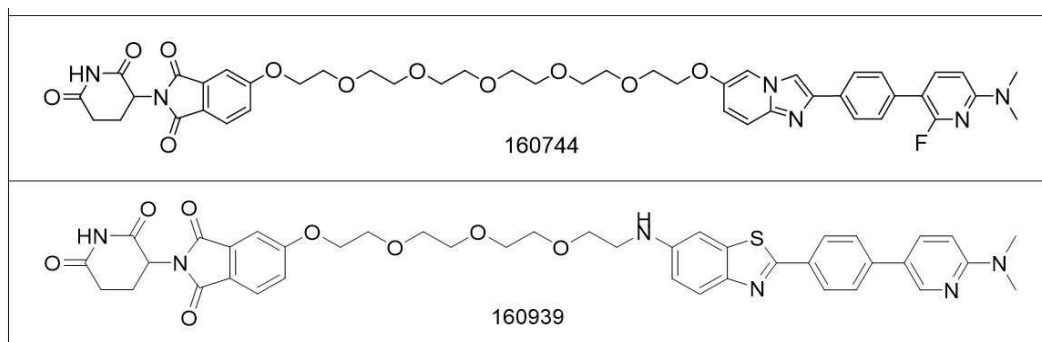
- [0440] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.
- [0441] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 CH이고, W은 N이다.
- [0442] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0443] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (16)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0444] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, m₂은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 바람직하게는 2 또는 5이다.
- [0445] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, R'¹은 O, NH,  또는  이고, 바람직하게는 NH이다.
- [0446] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, R'은 H, 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시이고, 바람직하게는 H, 할로젠 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬이고, 더 바람직하게는 H 또는 F이다.
- [0447] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0448] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, R''은 H, 할로, OH, NH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₃₋₅ 사이클로알킬, C₃₋₅ 사이클로알킬아미노 또는 C₁₋₃ 알킬아미노이고, 바람직하게는 H, 할로, 메틸아미노, 디메틸아미노, 사이클로프로필아미노 또는 사이클로프로필이고, 더 바람직하게는 H, F 또는 디메틸아미노이다.
- [0449] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, n은 0, 1, 또는 2이고, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0450] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 O 또는 S이고, W은 CH이다.
- [0451] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, Z은 N이고, U은 CH이고, W은 CH이다.
- [0452] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, Z은 C이고, U은 CH이고, W은 N이다.
- [0453] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, R'''은 H, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알킬아미노, C₁₋₃ 알콕시 또는 할로젠이고, 바람직하게는 H, F, 메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.
- [0454] 본 개시 내용의 일 양태는 화학식 (17)의 화합물이고, k은 0, 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 더 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0455] 본 개시 내용의 일부 양태는 표 1에 도시된 구조를 갖는 화합물이다.

표 1

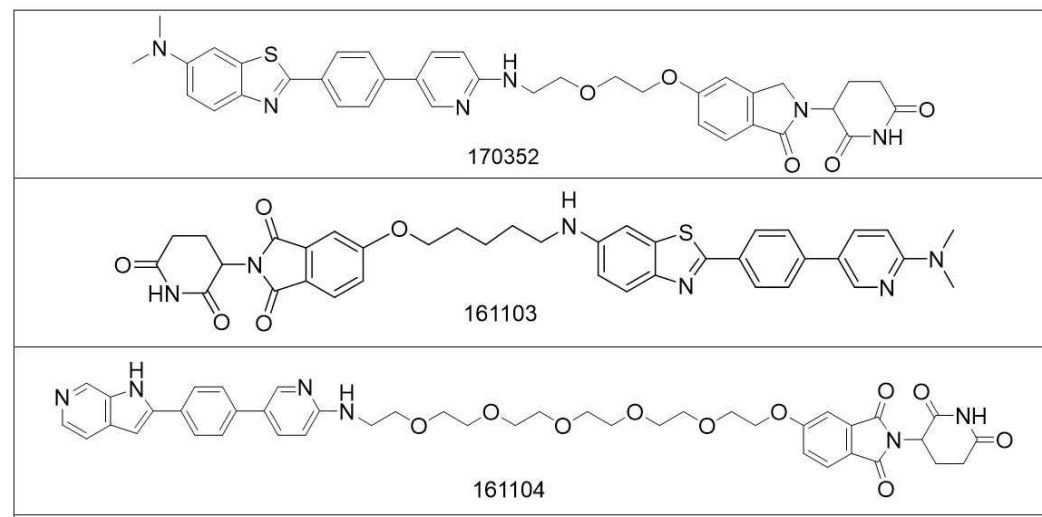


[0456]

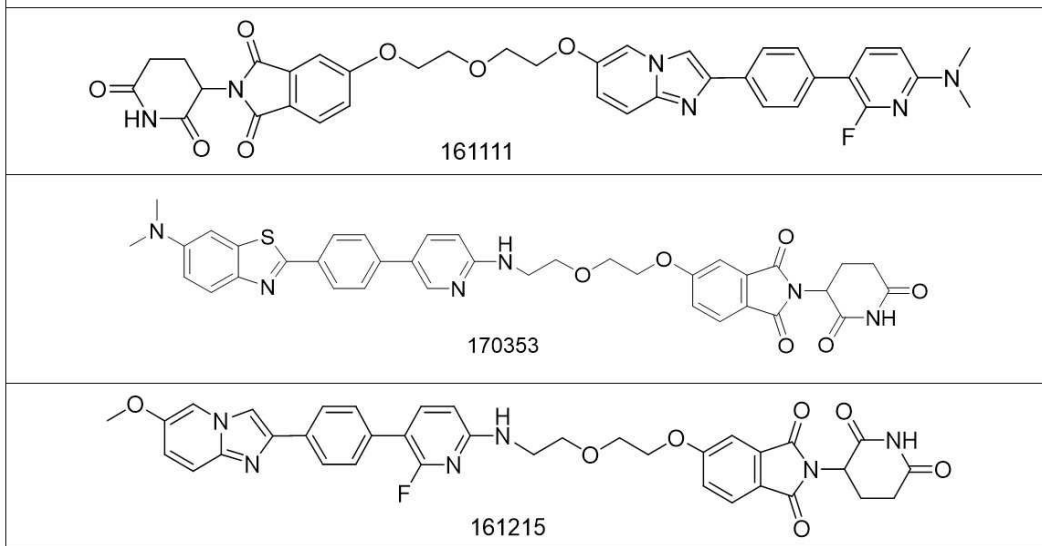
	160273
	160275
	160313
	160383
	170350
	161177
	160219
	170351



[0459]

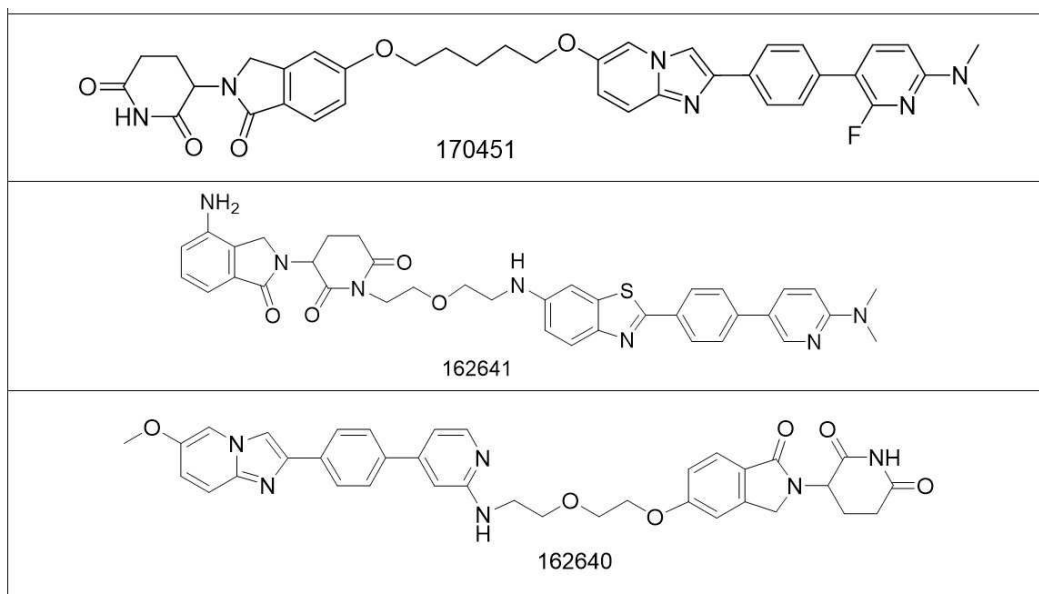


[0460]

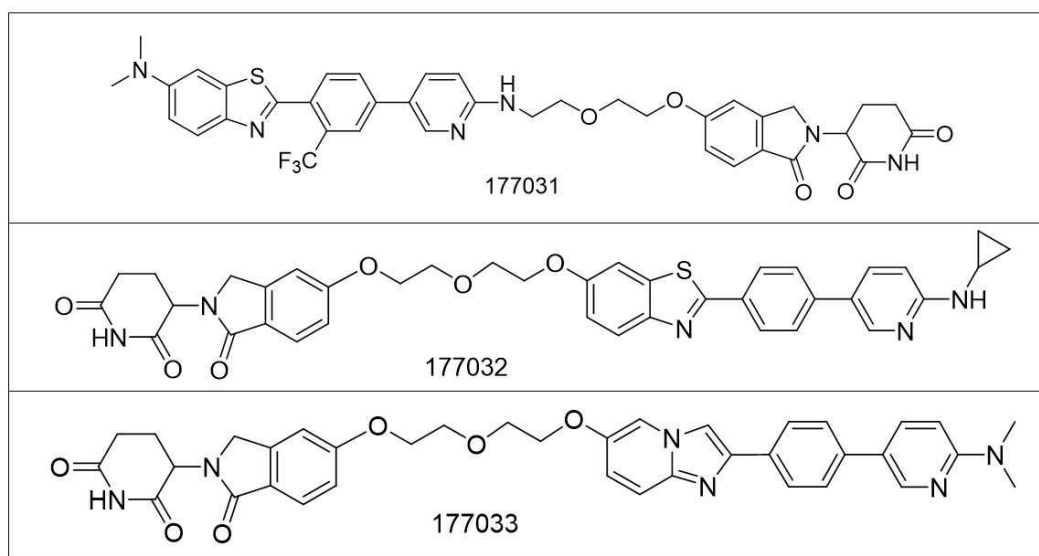


[0461]

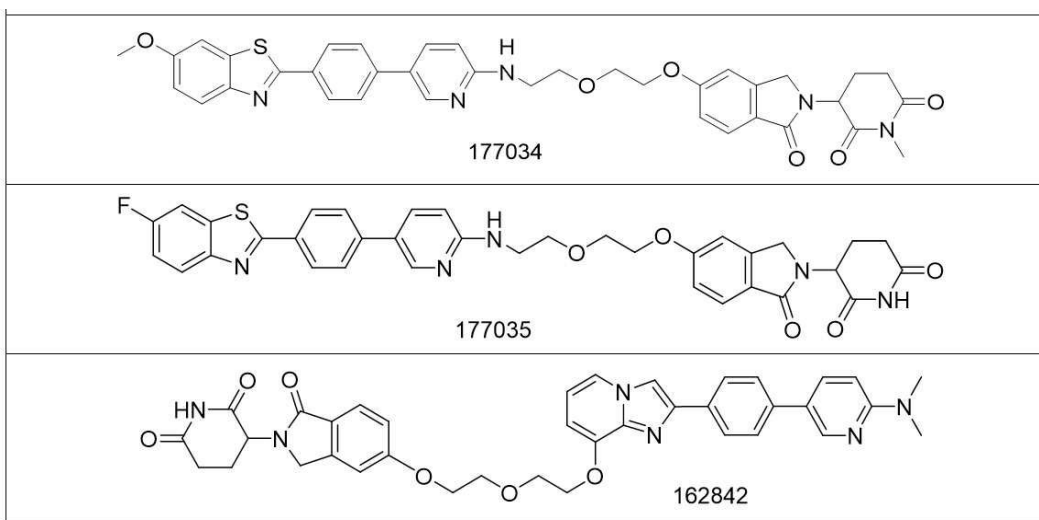




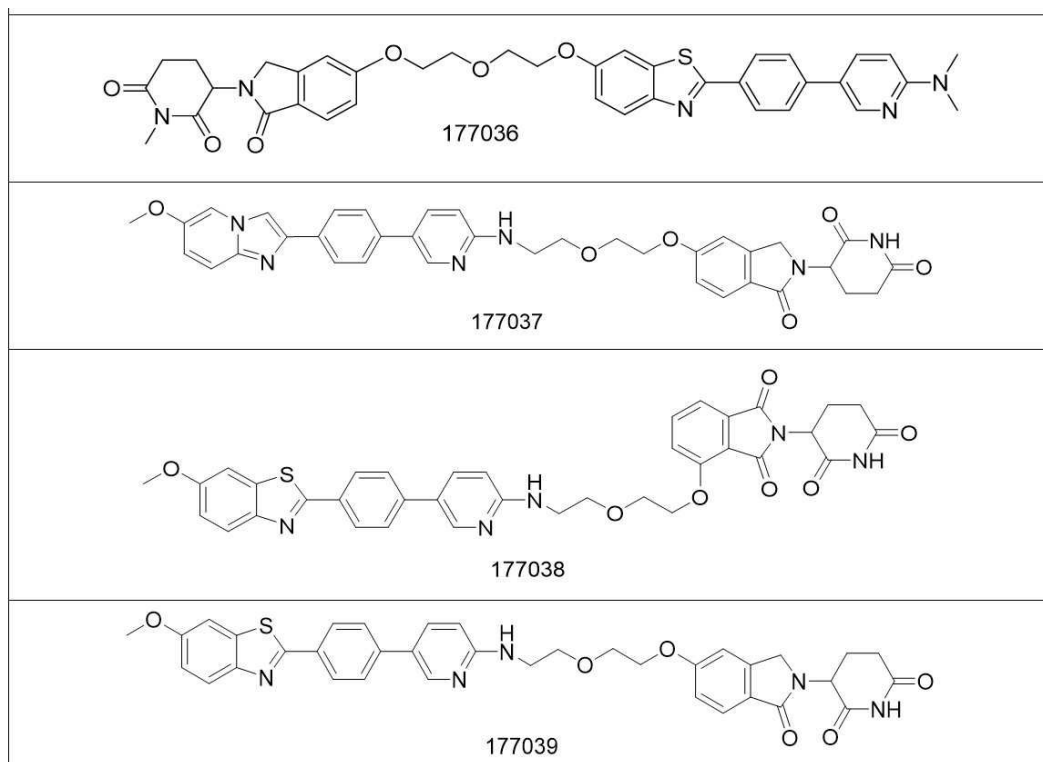
[0465]



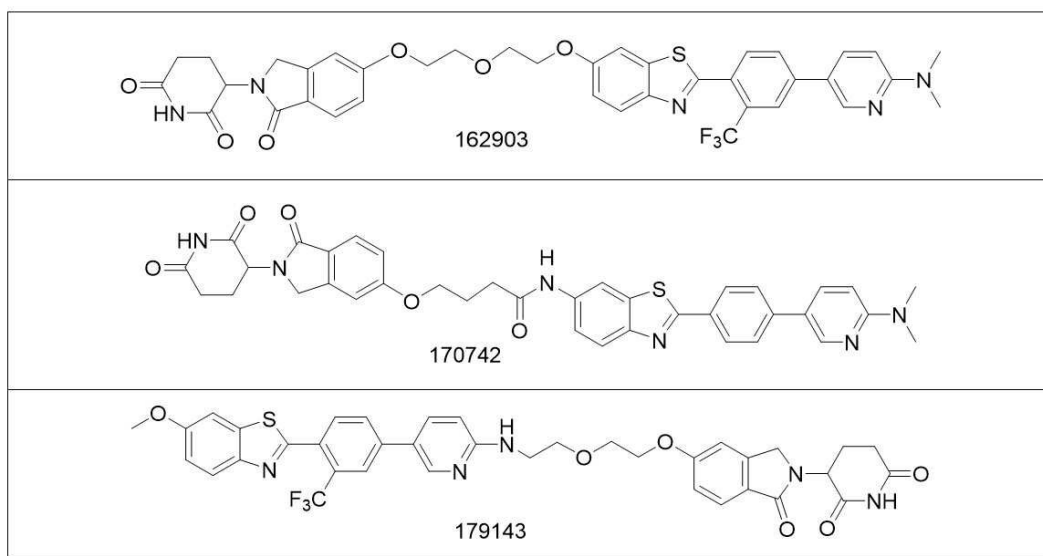
[0466]



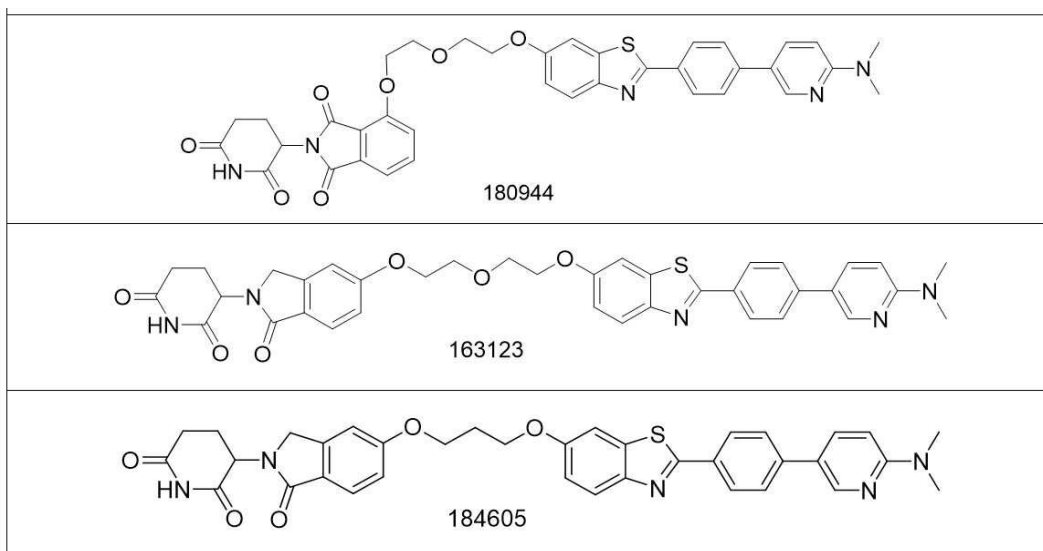
[0467]



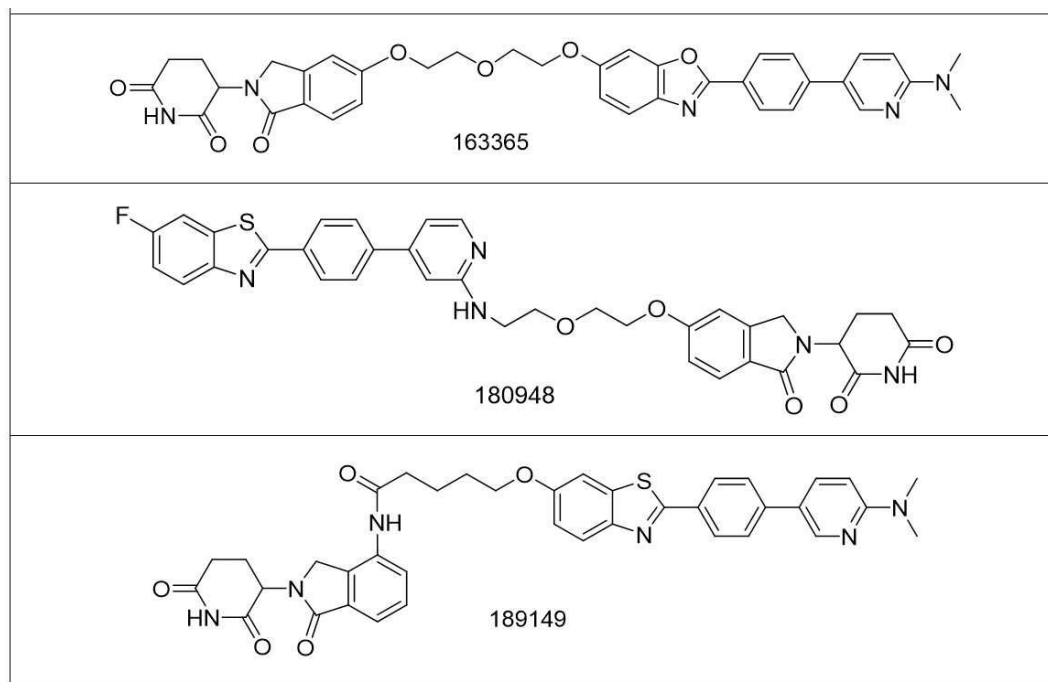
[0468]



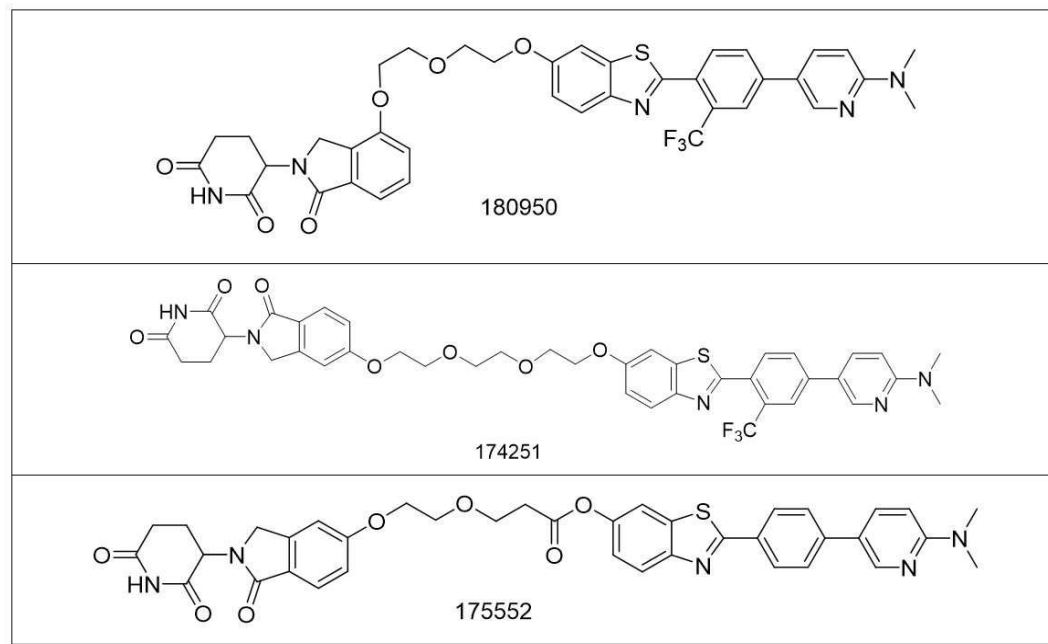
[0469]



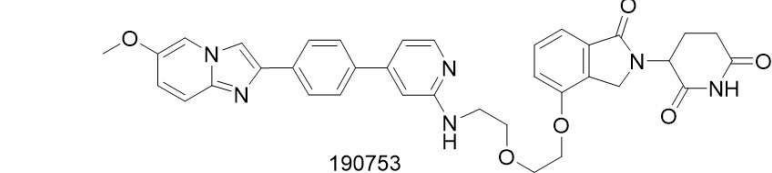
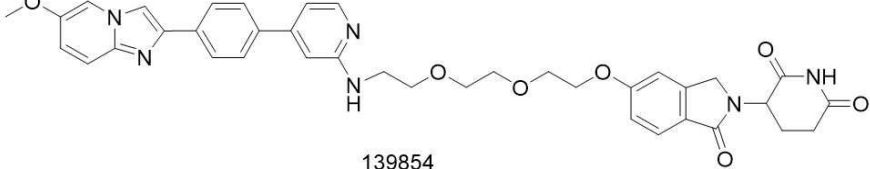
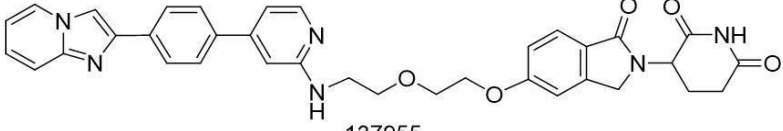
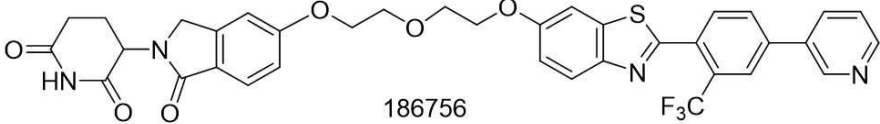
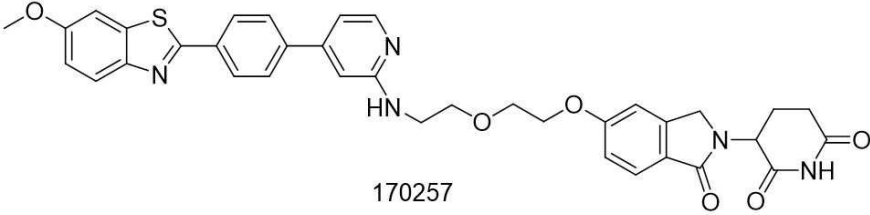
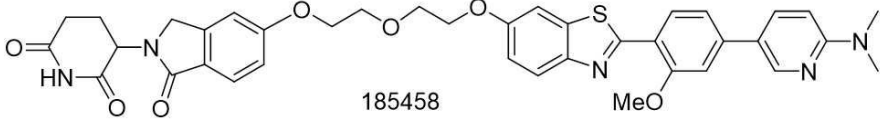
[0470]

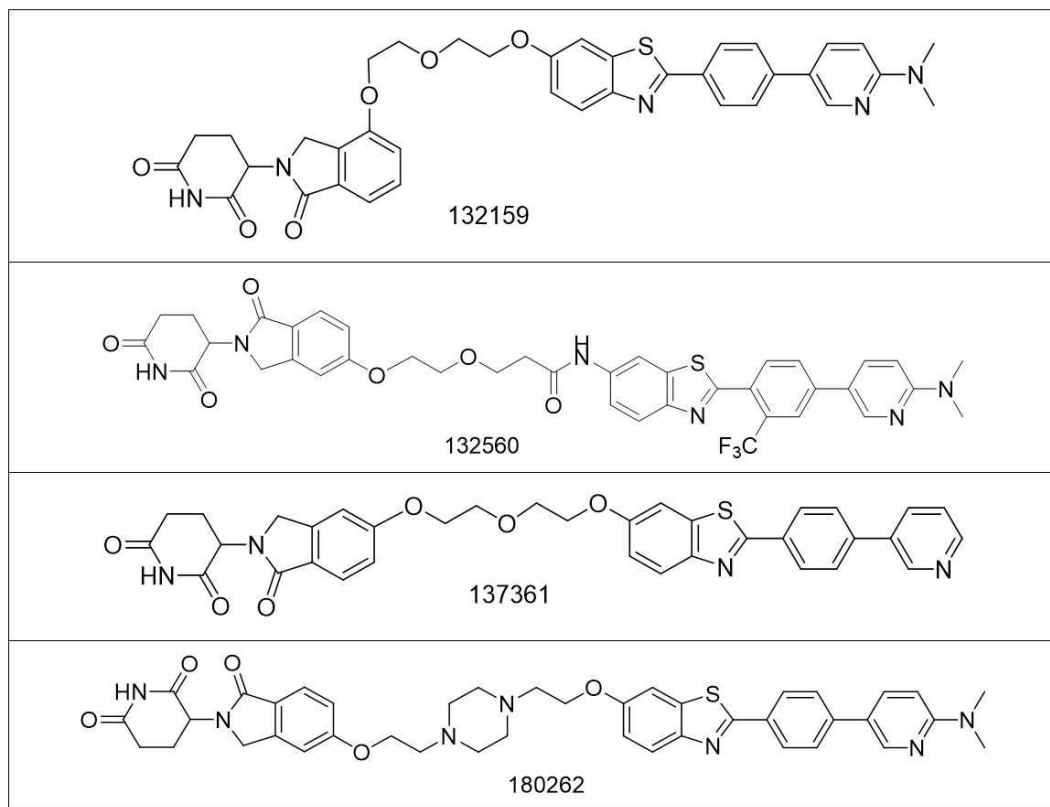


[0471]

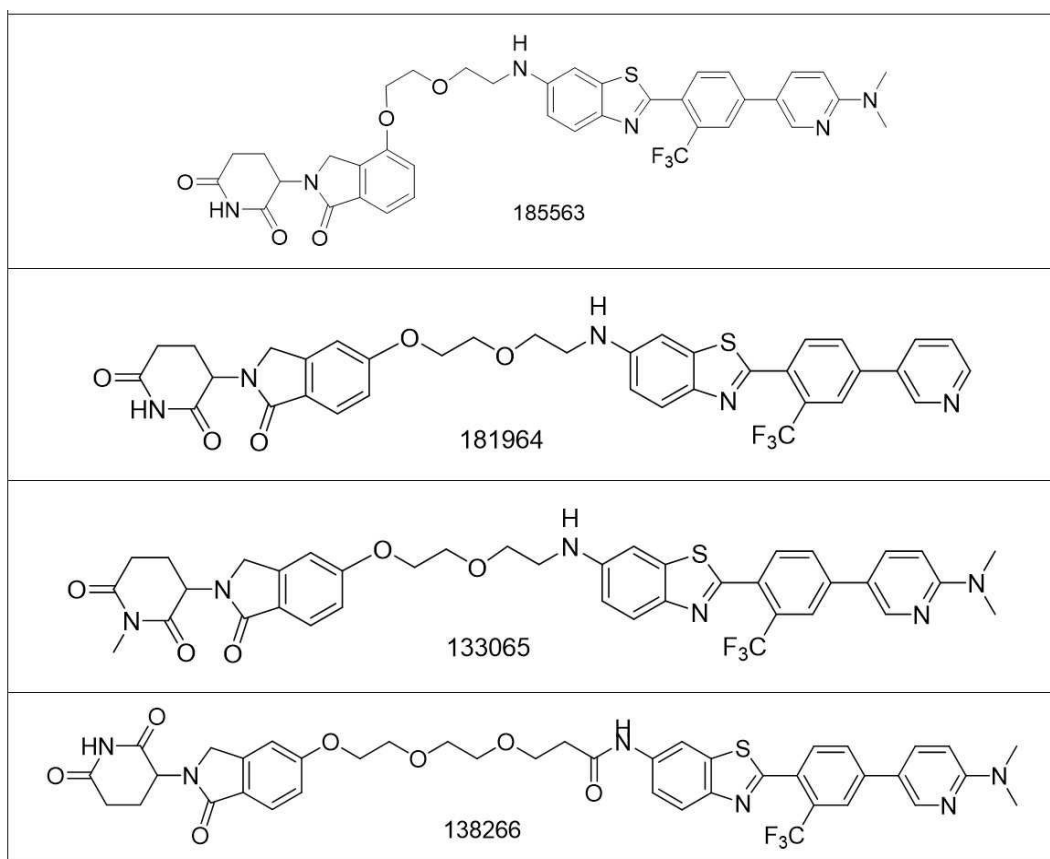


[0472]

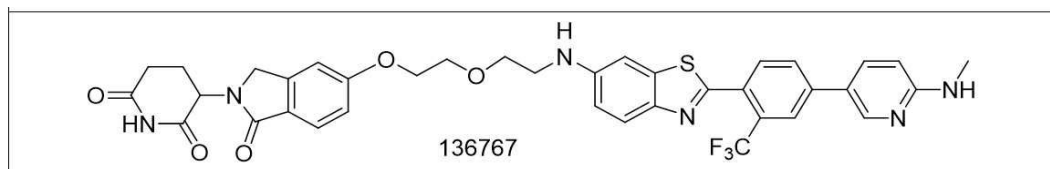
 190753
 139854
 137955
 186756
 170257
 185458



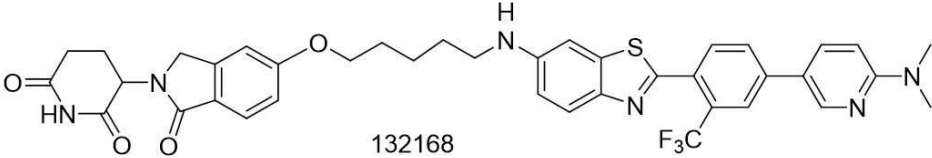
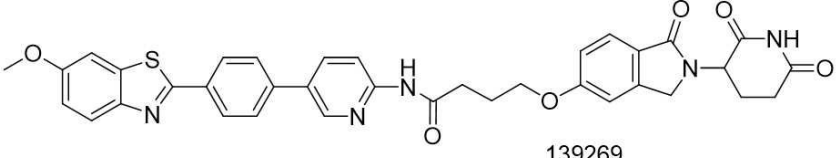
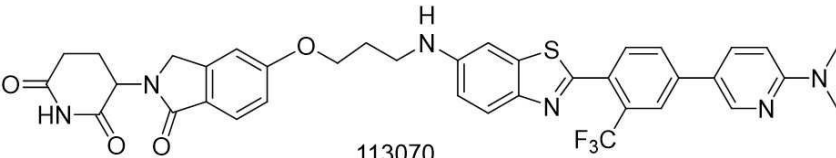
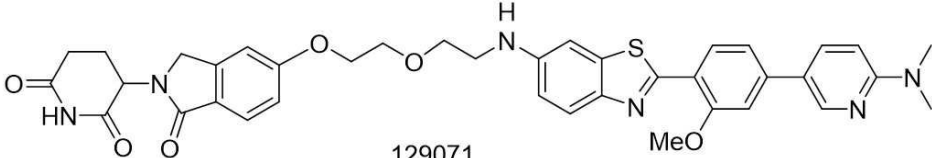
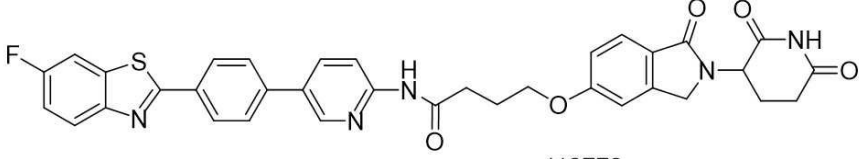
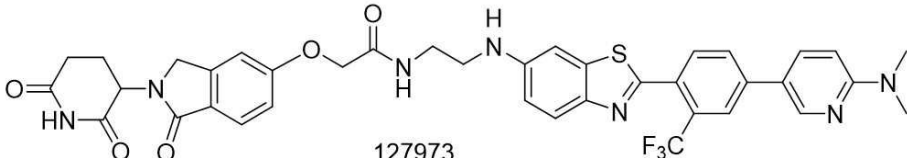
[0475]

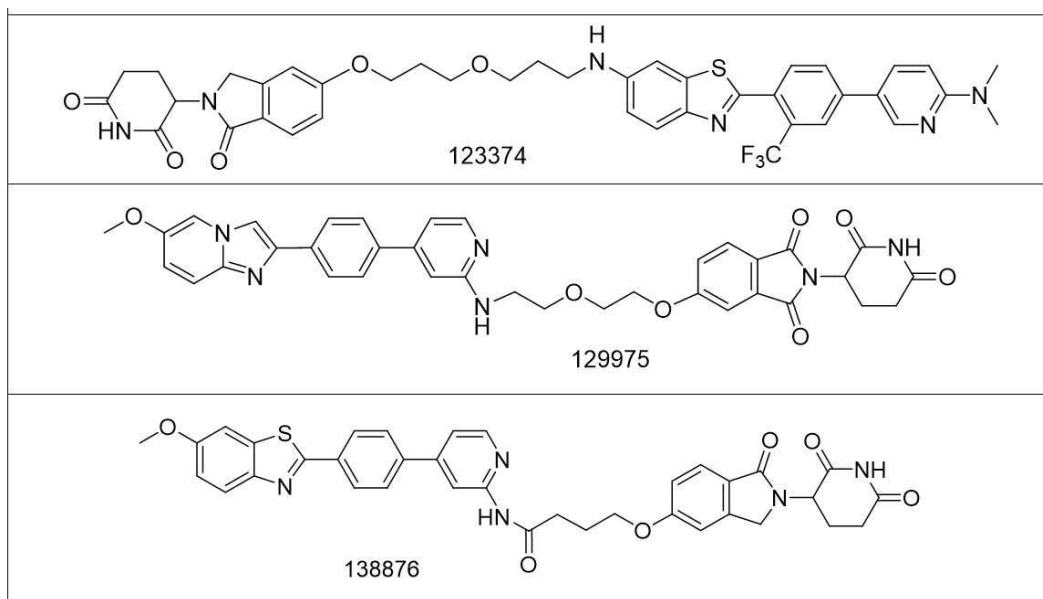


[0476]

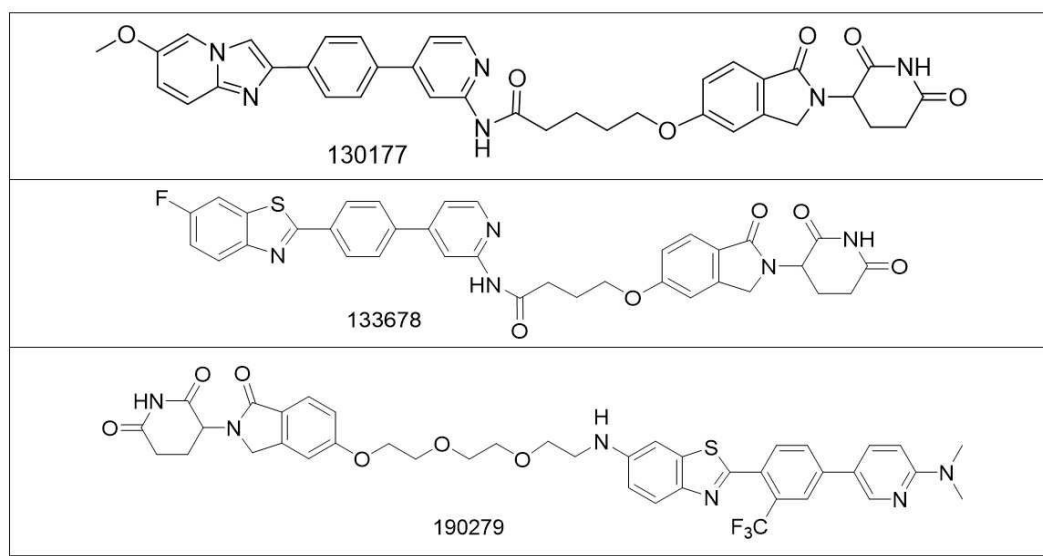


[0477]

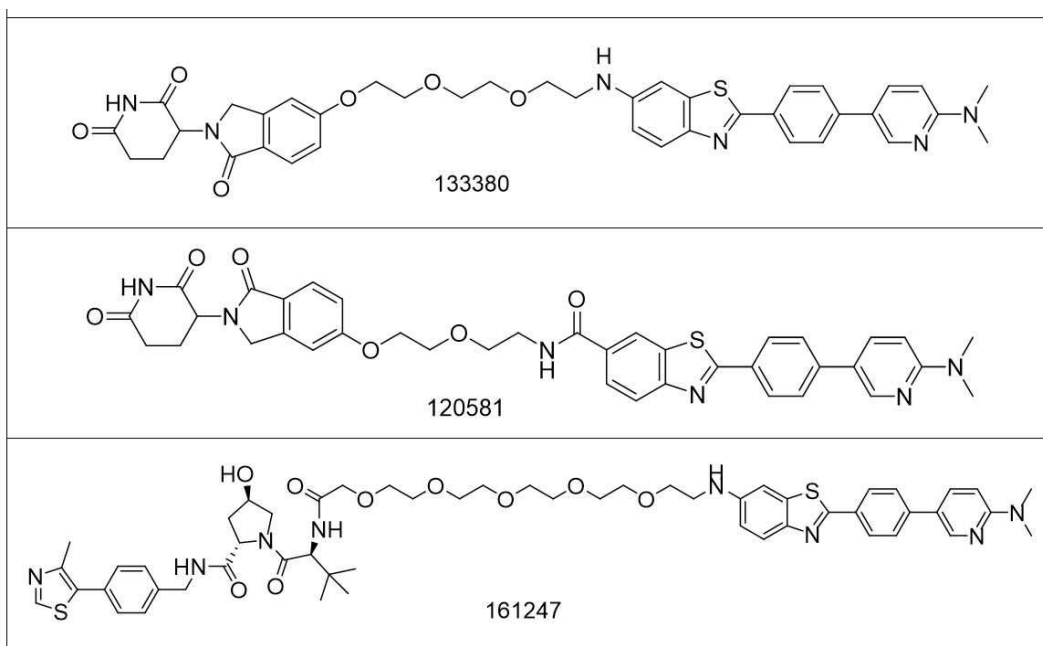
 132168
 139269
 113070
 129071
 112772
 127973



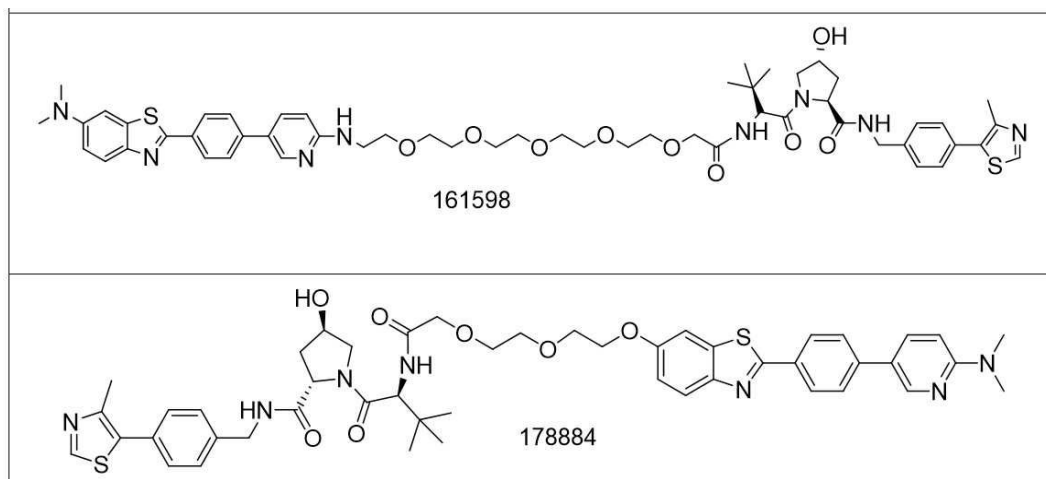
[0480]



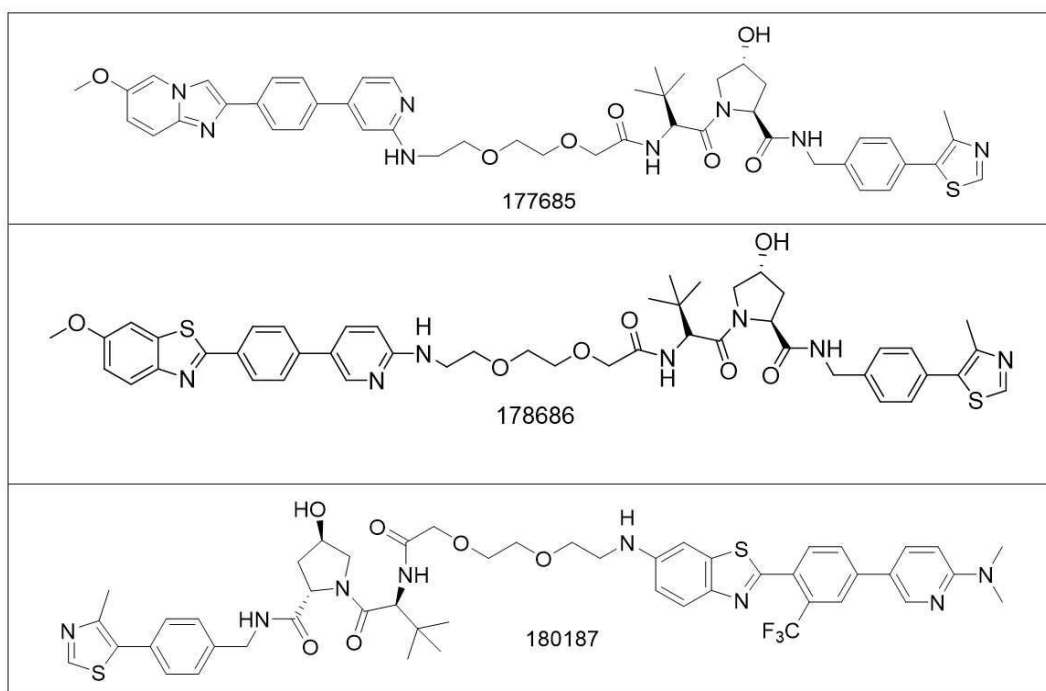
[0481]



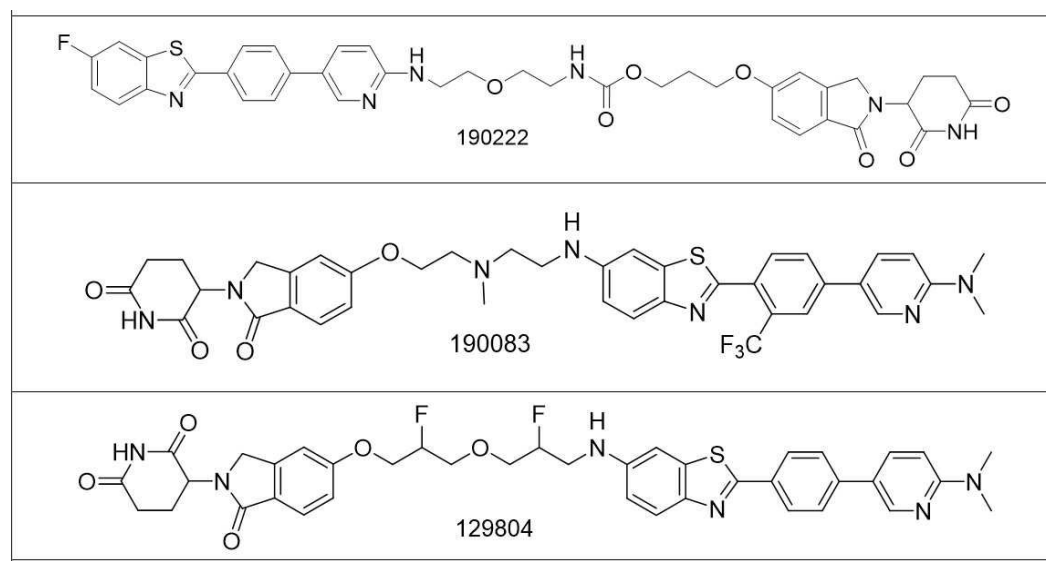
[0482]



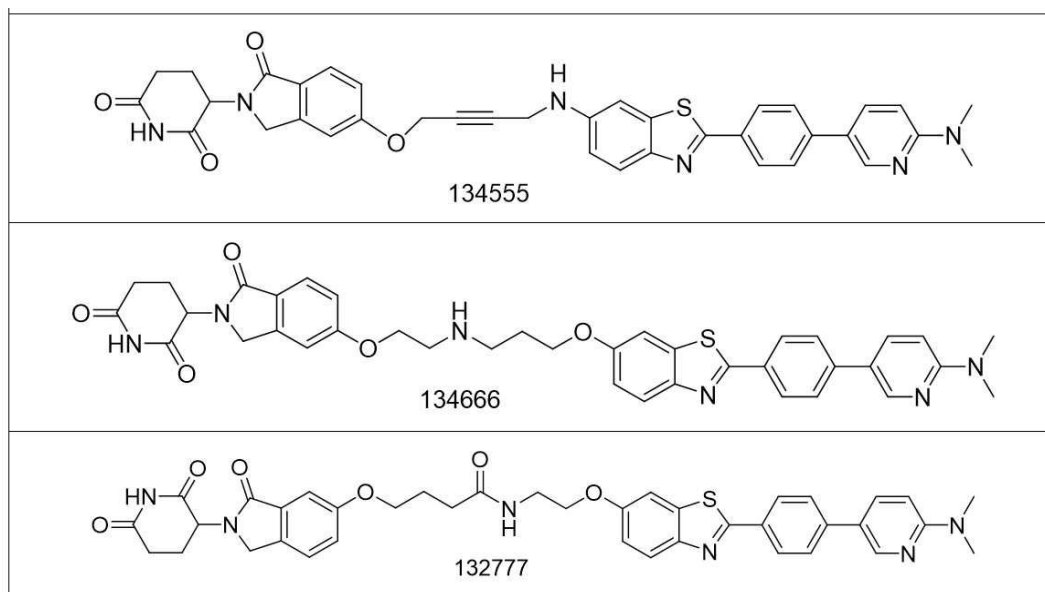
[0483]



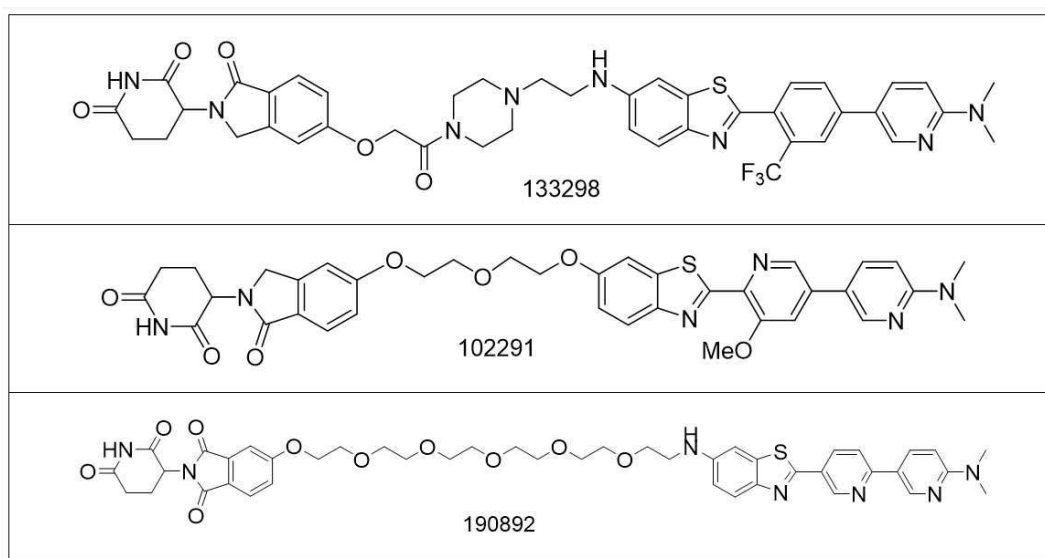
[0484]



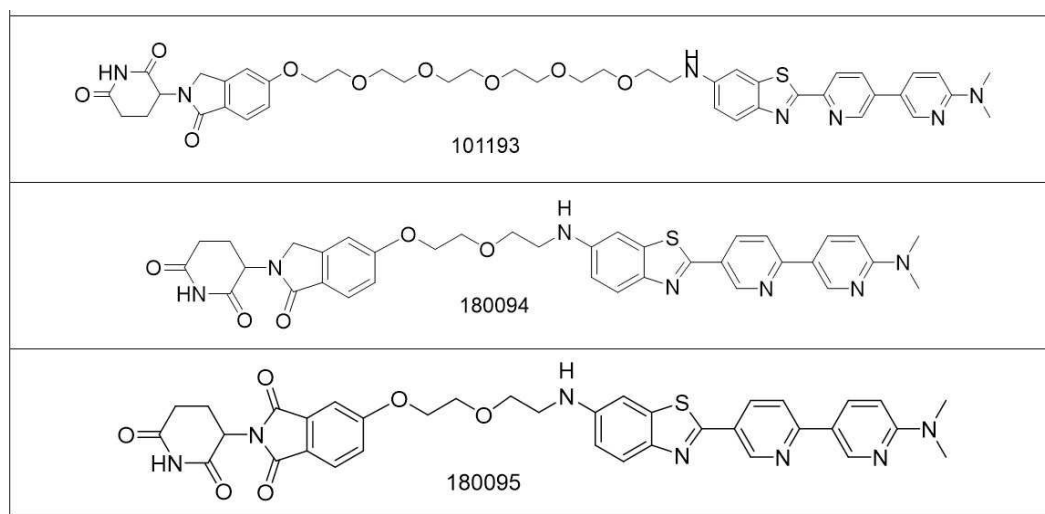
[0485]



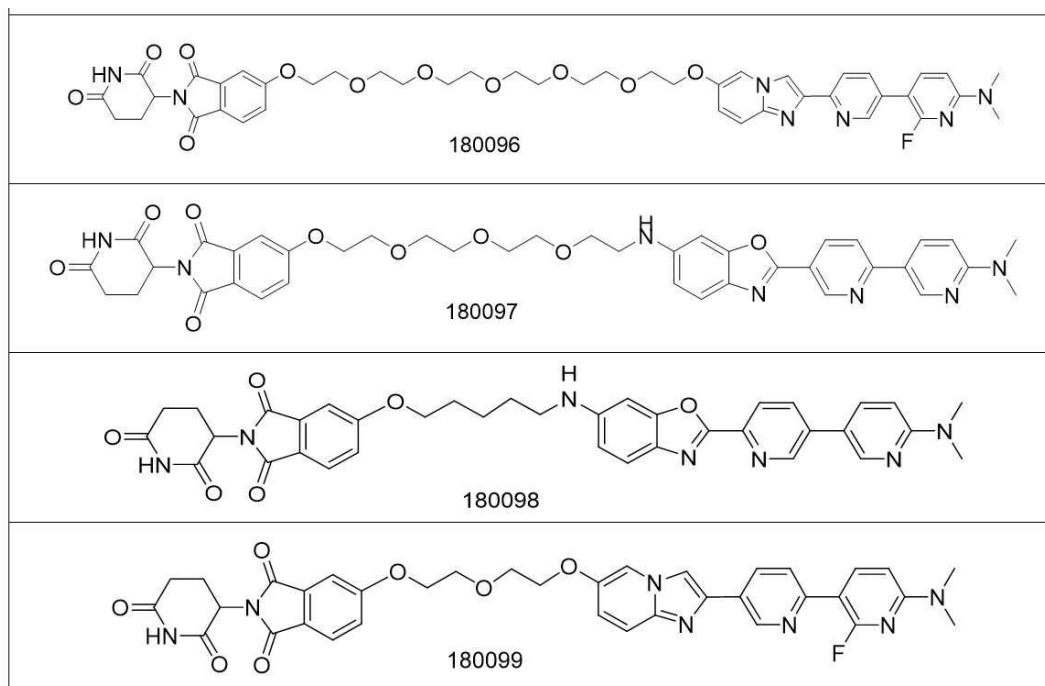
[0486]



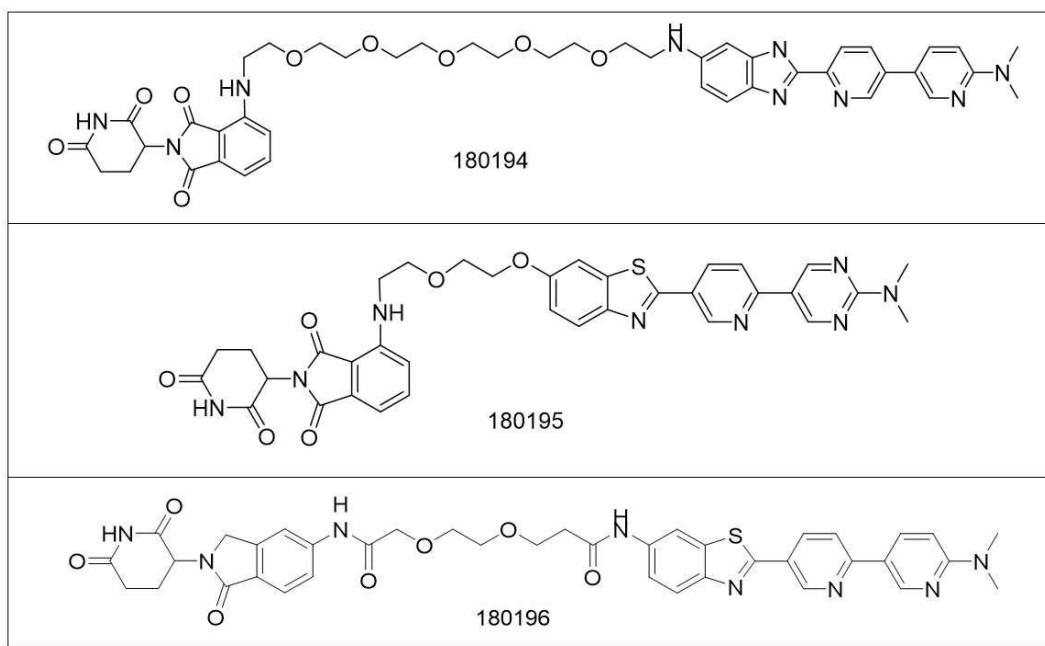
[0487]



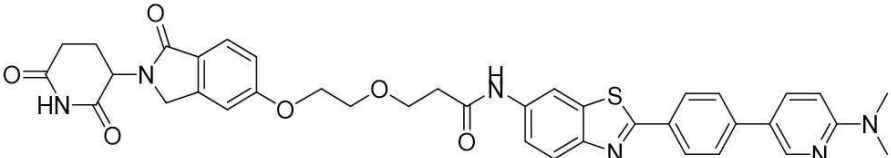
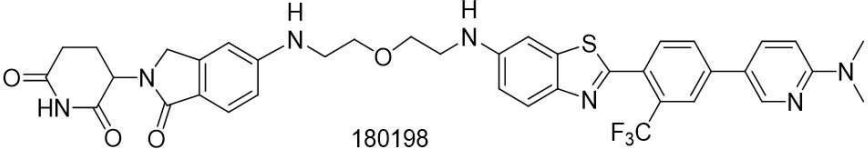
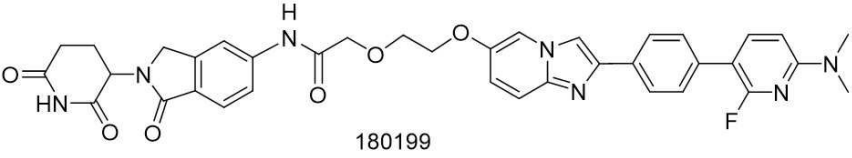
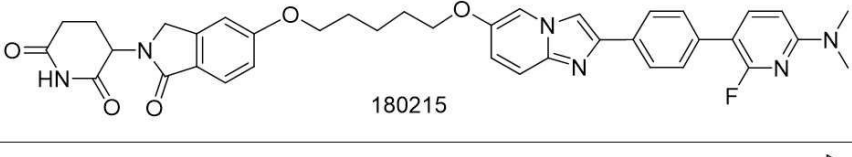
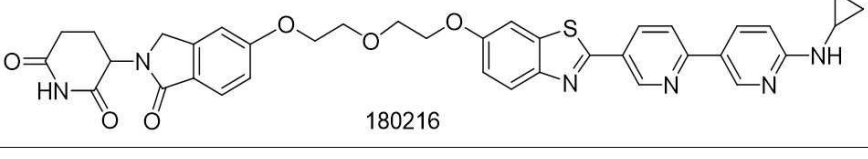
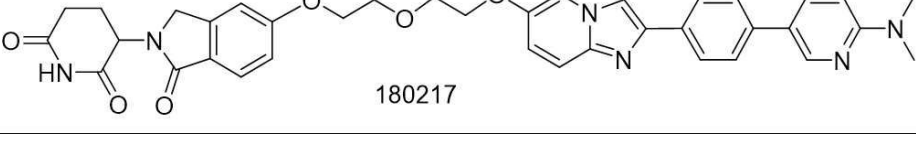
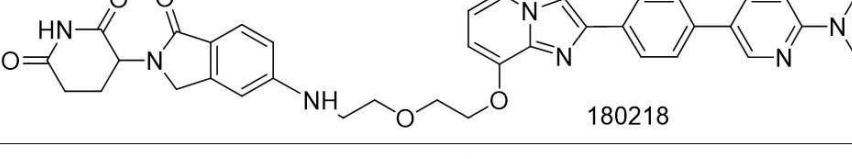
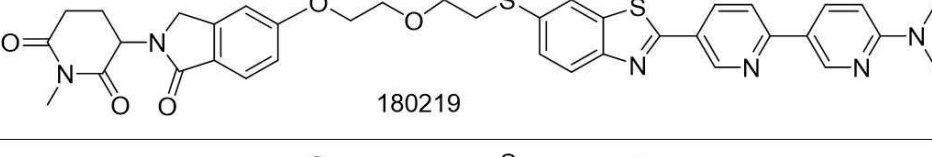
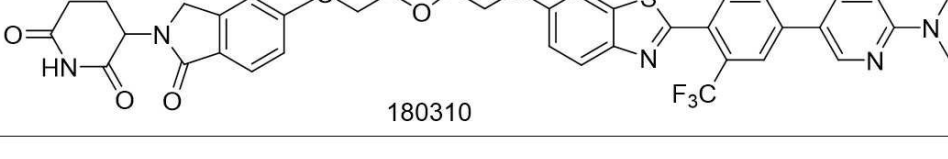
[0488]

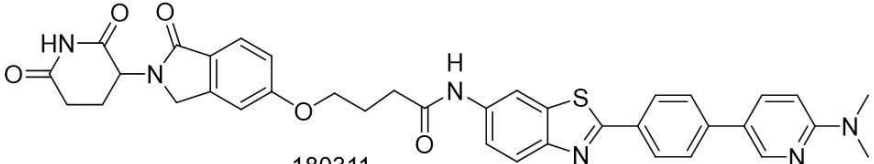
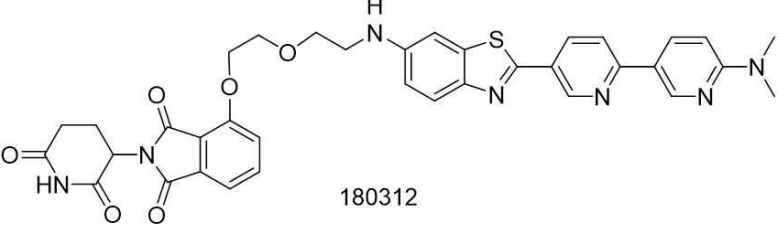
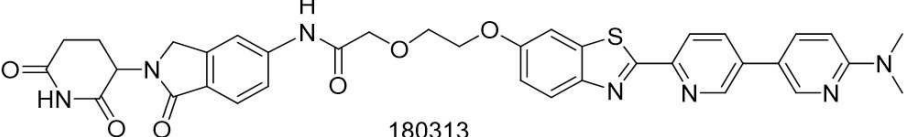
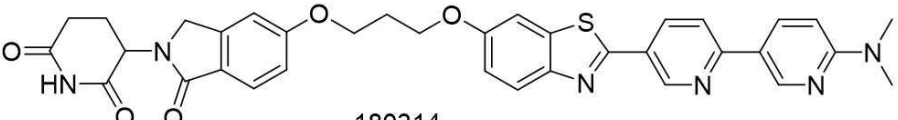
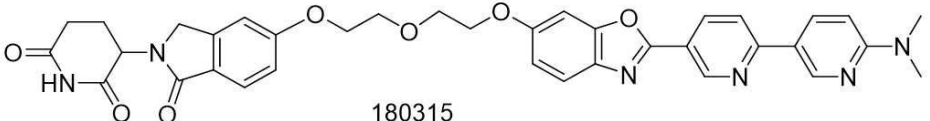
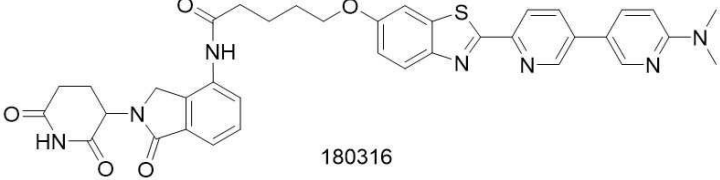
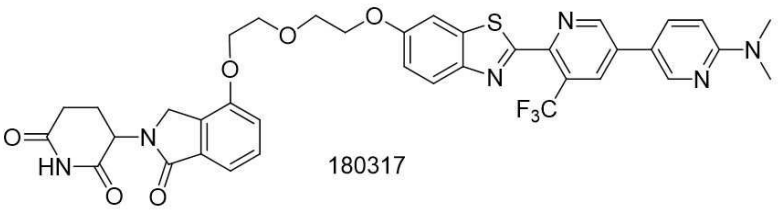
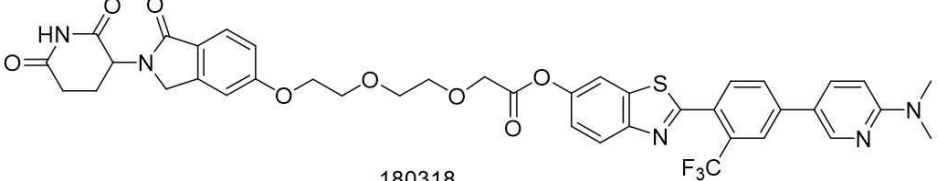
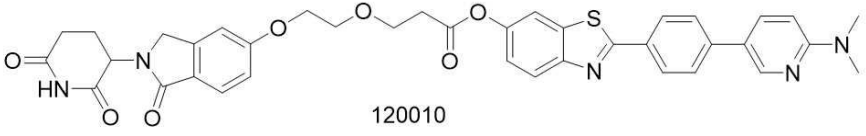


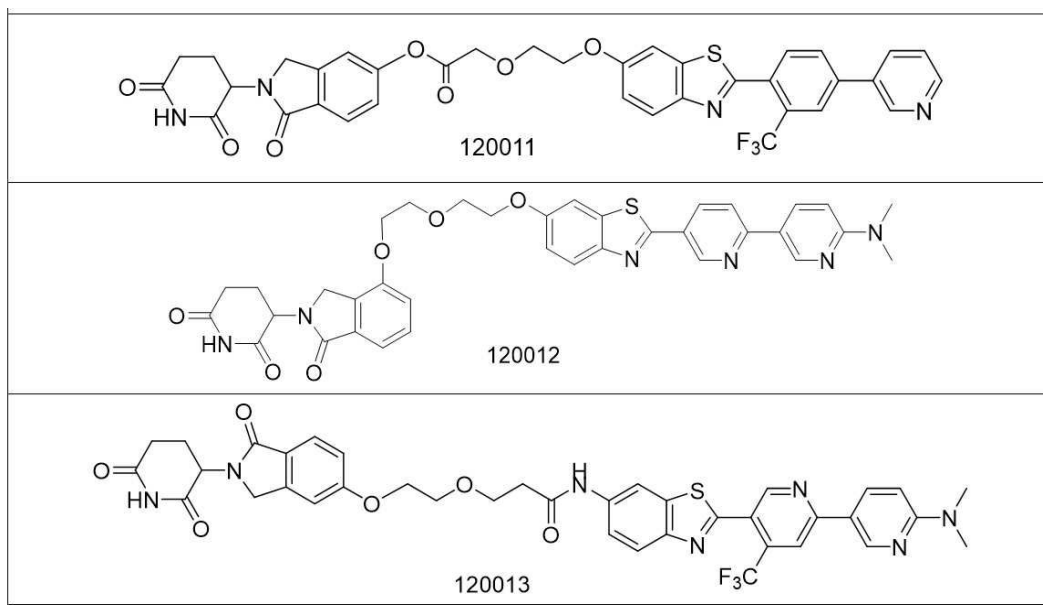
[0489]



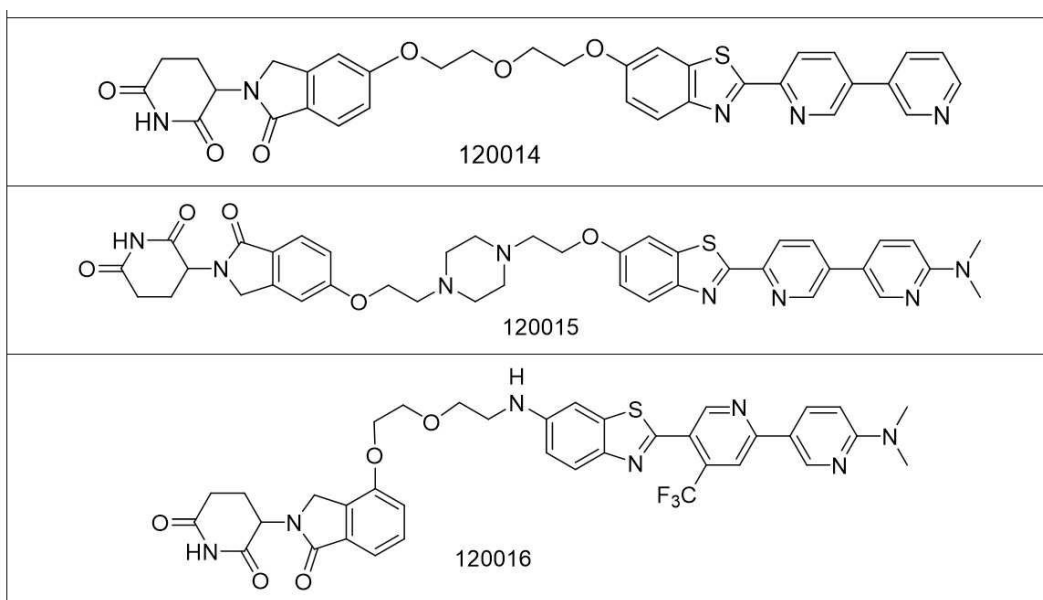
[0490]

 180197
 180198
 180199
 180215
 180216
 180217
 180218
 180219
 180310

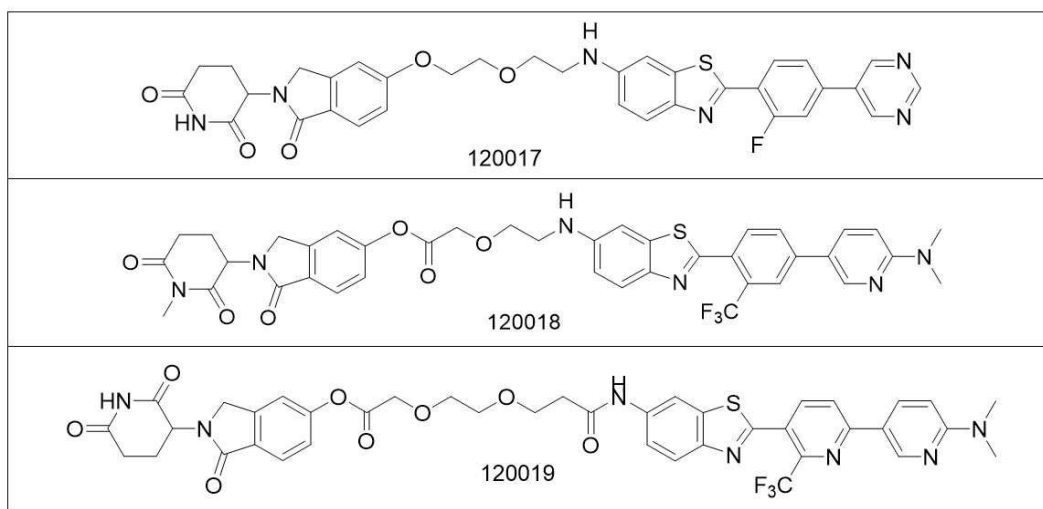
 180311
 180312
 180313
 180314
 180315
 180316
 180317
 180318
 120010



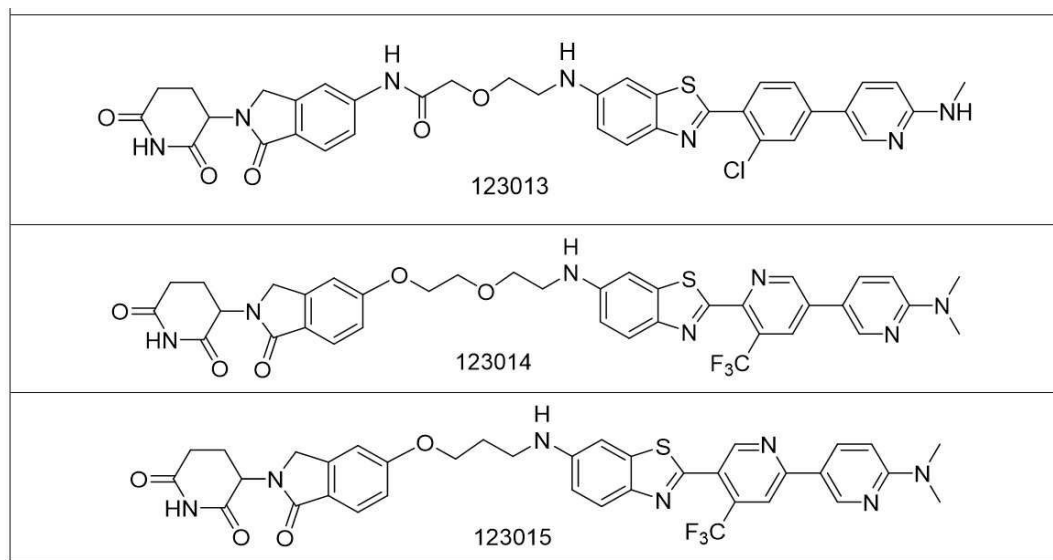
[0497]



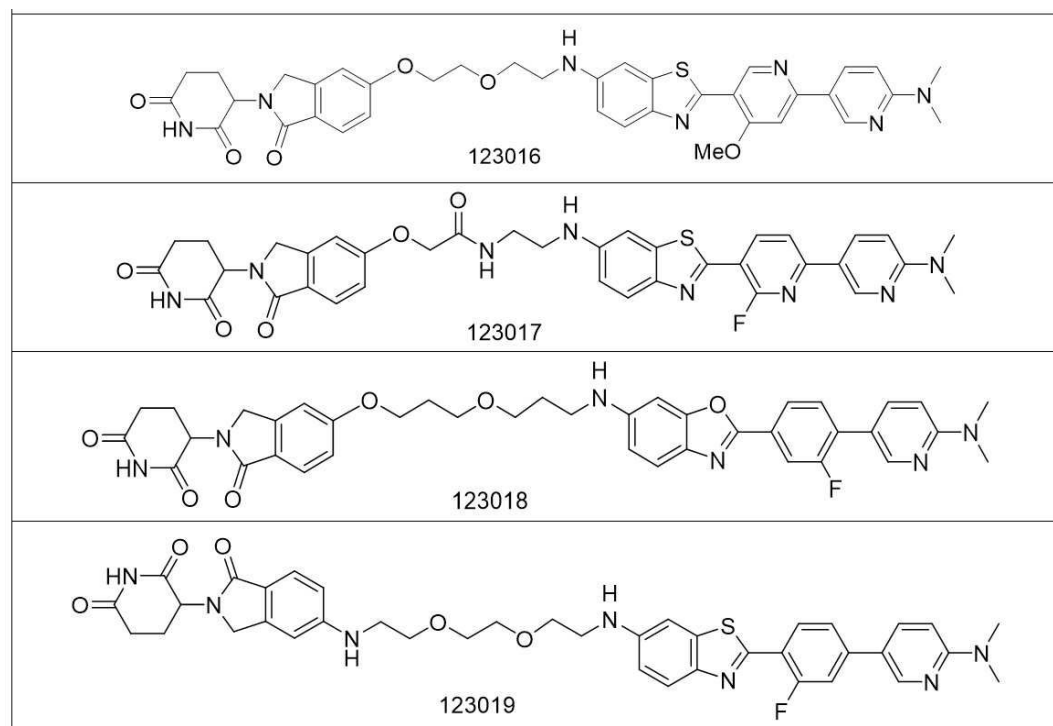
[0498]



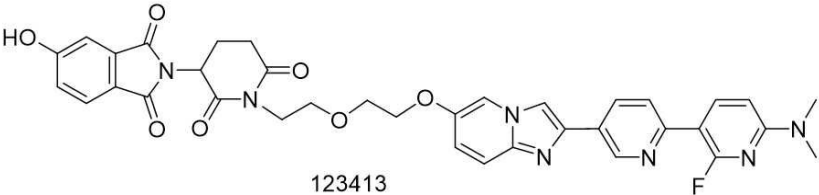
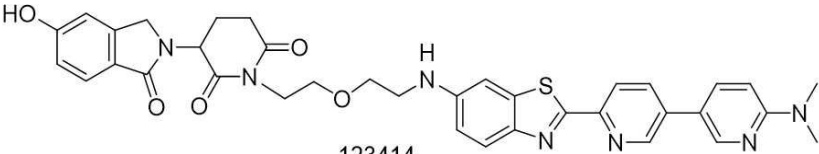
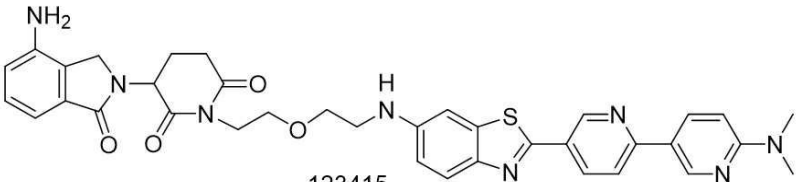
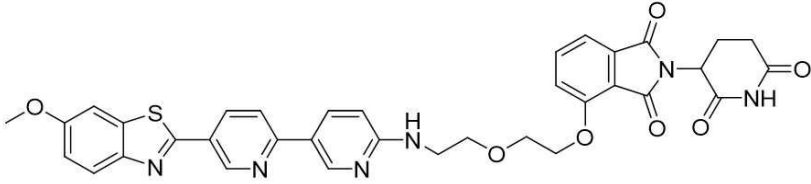
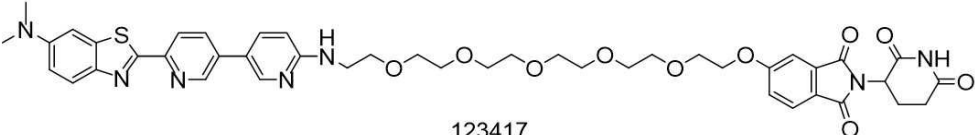
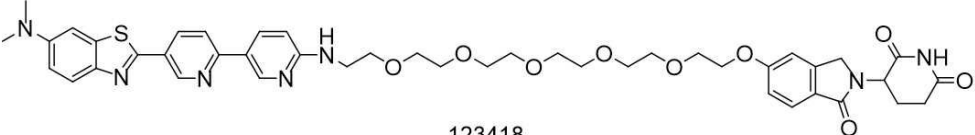
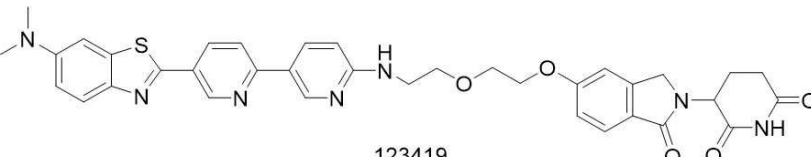
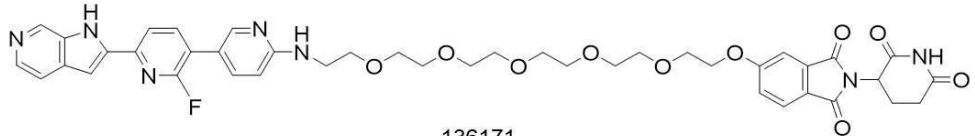
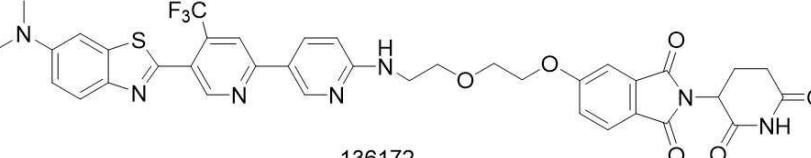
[0499]

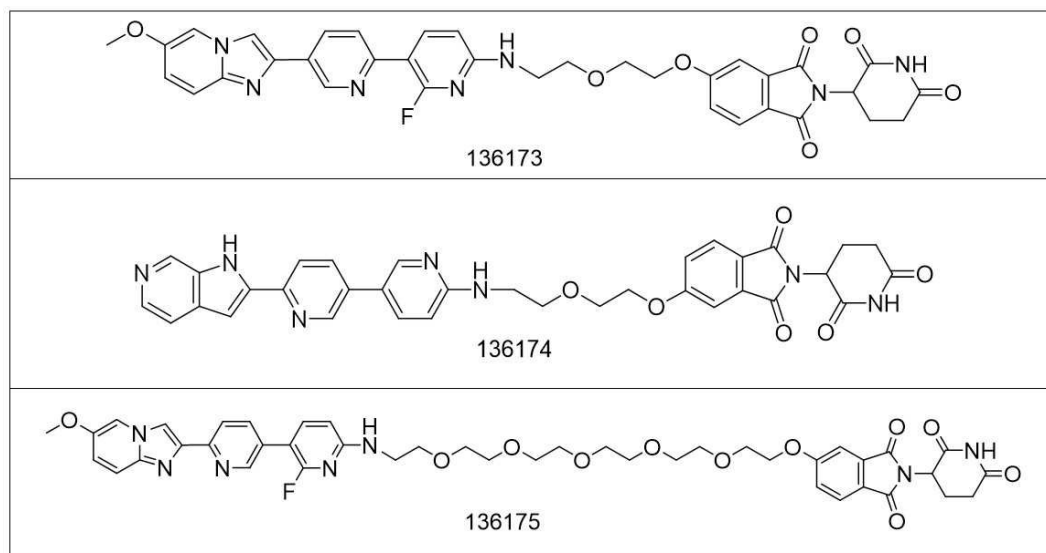


[0500]

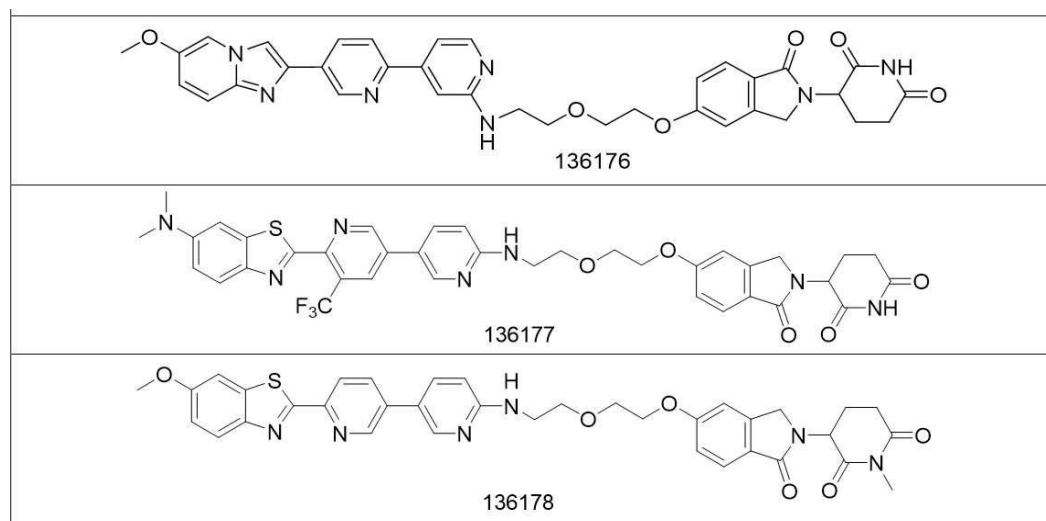


[0501]

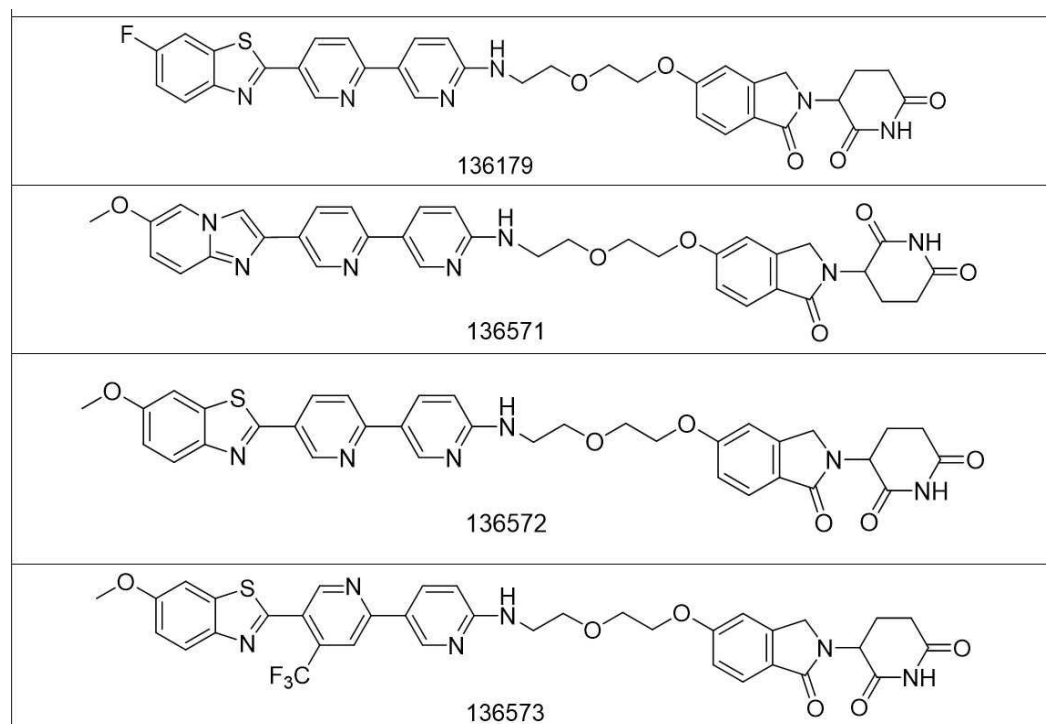
 123413
 123414
 123415
 123416
 123417
 123418
 123419
 136171
 136172



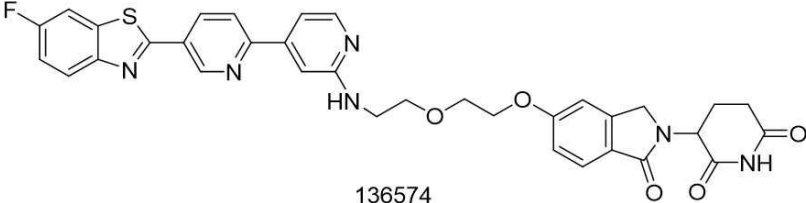
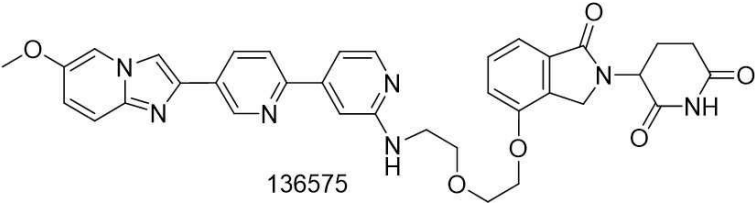
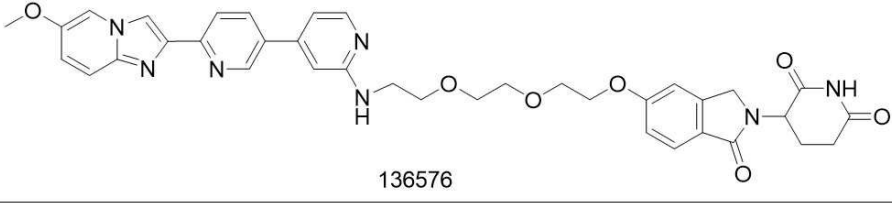
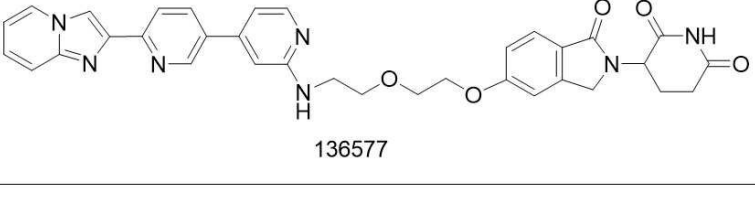
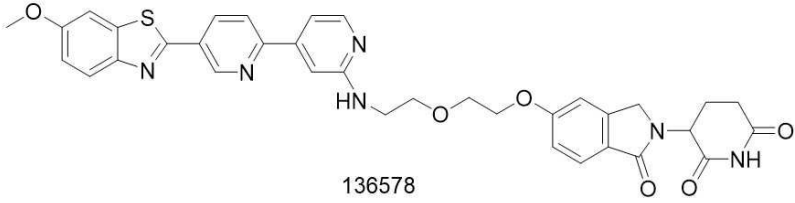
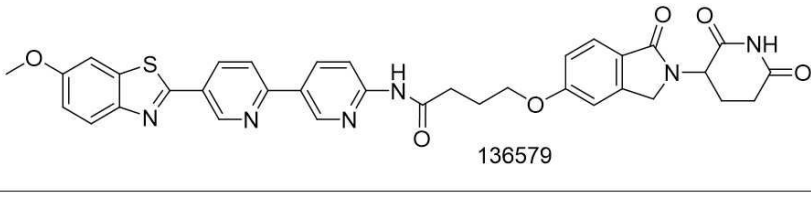
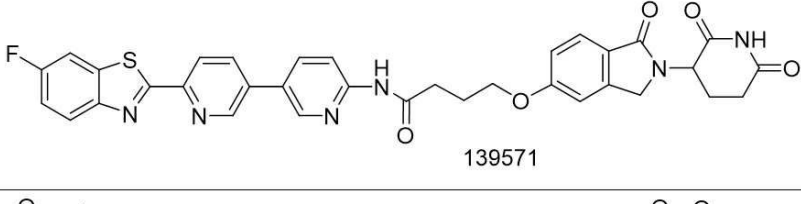
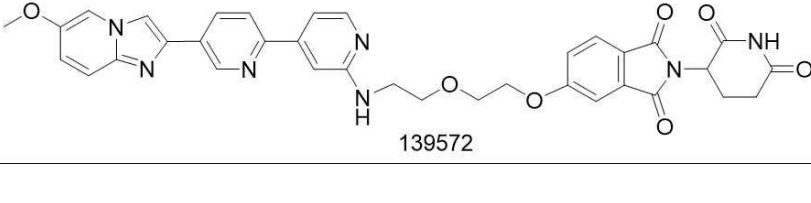
[0505]

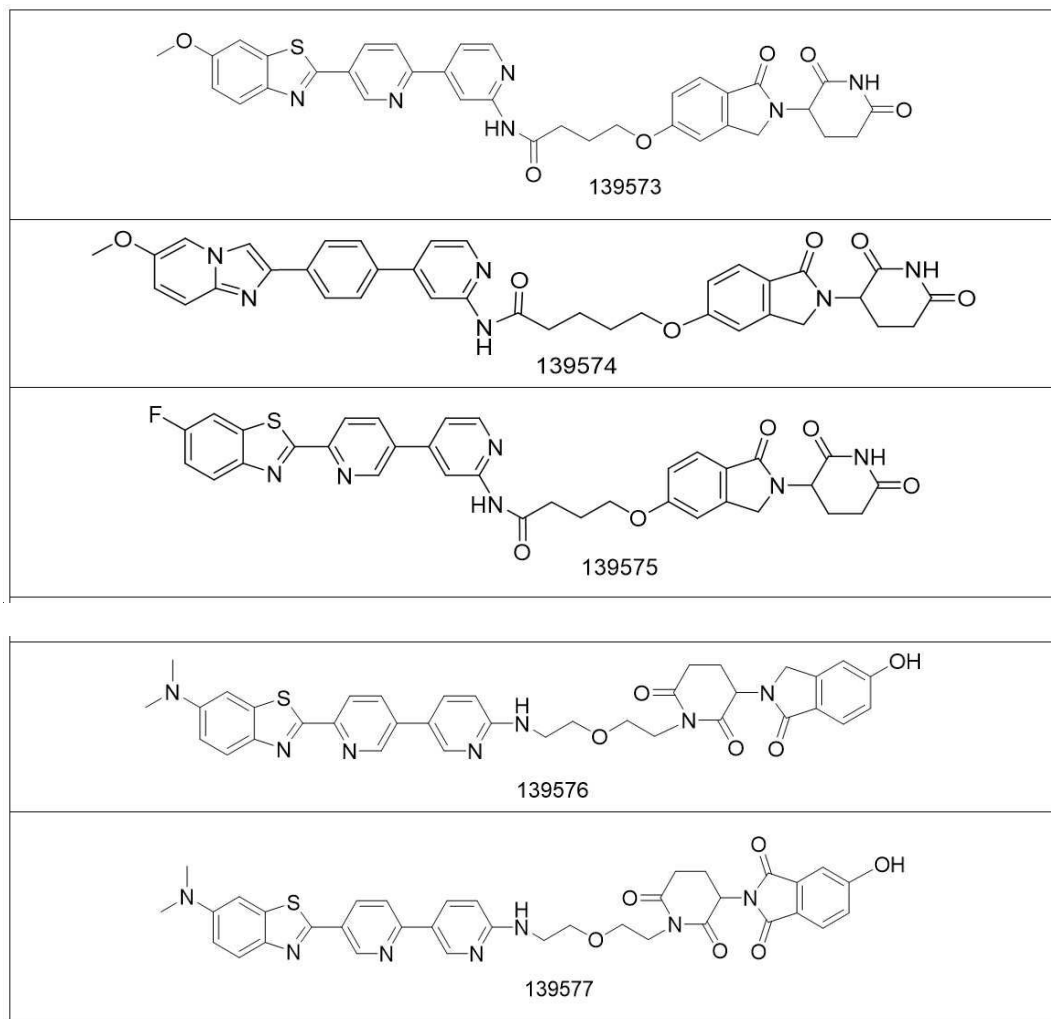


[0506]



[0507]

 136574
 136575
 136576
 136577
 136578
 136579
 139571
 139572



다음의 상세한 설명에서는 동반된 도면을 참고하며, 도면은 이의 일부를 이룬다. 도면에서, 유사한 기호는 문맥에서 달리 지시하지 않는 한 일반적으로 유사한 구성요소를 식별한다. 상세한 설명, 도면 및 청구범위에 기술된 예시적인 대안은 제한하려는 것이 아니다. 본 명세서에 제시된 주제의 본질이나 범위를 벗어나지 않고 다른 대안이 사용될 수 있고 다른 변경이 이루어질 수 있다. 본 명세서에 일반적으로 설명되고 도면에 예시된 바와 같은 측면은, 매우 다양한 상이한 구성으로 배열, 치환, 결합 및 설계될 수 있으며, 이들 모두는 명백하게 고려되고 본 출원의 일부를 구성한다는 것이 쉽게 이해될 것이다.

일 양태는 화합물이 동위원소 표지 또는 방사성 표지된 화합물이다. 일 양태는 용매화물, 수화물, 염 또는 에스테르 또는 본 개시 내용의 화합물이다.

본 개시 내용의 일 측면은 본 개시 내용의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이다.

본 개시 내용의 일 측면은 대상체에서 타우병증의 치료를 돕는 방법으로, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용의 화합물 또는 본 개시 내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 화합물 또는 조성물은 대상체를 치료한다.

일부 양태에서, 타우병증은 신경퇴행성 타우병증이다. 일부 양태에서, 타우병증은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 알츠하이머병(Alzheimer's Disease; AD), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis; ALS), 헌팅턴병(HD), 파킨슨병(PD), 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease), 권투선수 치매(Dementia pugilistica), 다운 증후군, 게르슈트만-슈트라우슬러-샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 영국식 치매(British dementia), 덴마크식 치매(Danish dementia), 봉입체 근염(inclusion-body myositis), 프리온 단백질 대뇌 아밀로이드 혈관병증(prion protein cerebral amyloid angiopathy), 외상성 뇌손상(traumatic brain injury), 괄 파킨슨병-치매 복합(Guam Parkinsonism-dementia complex), 신경섬유 다발을 동반한 비-괄성 운동신경 질환(Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles), 은친화 과립성 치매(argyrophilic grain dementia), 피질기저퇴화(corticobasal degeneration), 석회화를 동반한

미만성 신경섬유 다발 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification), 전두측두엽 치매 (frontotemporal dementia), 17번 염색체와 관련된 파킨슨증후군을 동반한 전두측두엽 치매 (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17), 할러포르텐-스파츠병(Hallevorden-Spatz disease), 다계통 위축증(multiple system atrophy), 니만-피크 병 C형(Niemann-Pick disease type C.), 팔리도-폰톤-흑질 변성(Pallido-ponto-nigral degeneration), 피크병(Pick's disease), 진행성 피질하 신경아교증(progressive subcortical gliosis), 진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy), 아급성 경화범뇌염 (Subacute sclerosing panencephalitis), 다발만 있는 치매(Tangle-only dementia), 구상 신경교 포함체를 수반하는 백질 타우병증(White matter tauopathy with globular glial inclusions), 전두측두엽 치매 (Frontotemporal dementia), 뇌염후유증성 파킨슨증후군 (Postencephalitic Parkinsonism), 17번 염색체와 관련된 파킨슨증후군 (Parkinsonism linked to chromosome 17), 및 근긴장성 이영양증 (Myotonic dystrophy). 일부 양태에서, 타우병증은 알츠하이머병(AD), 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저퇴화 (CBD), 또는 피크병(PiD)이다.

[0518] 일부 양태에서, 앞서 기술된 방법들 중 임의의 방법에 따라, 방법은 대상체에게 적어도 하나의 추가제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 신경계 약물(neurological drug), 항-타우 항체(anti-Tau antibodies), 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체(anti-amyloid beta antibodies), 베타-아밀로이드 응집 억제제 (beta-amyloid aggregation inhibitors), 항-BACE1 항체, 및 BACE1 억제제로부터 선택된다.

[0519] 일부 양태에서, 앞서 기술된 방법들 중 임의의 방법에 따라, 대상체는 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 것으로 진단된다. 일부 양태에서, 대상체는 알츠하이머병(AD), 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저퇴화 (CBD), 및 피크병(PiD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 타우병증을 갖거나 발병할 위험이 있는 것으로 진단된다.

[0520] 또 다른 측면에서, 샘플 중 병리적 인간 타우를 감소시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 상기 방법은 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 이중특이적 키뉴게이트와 샘플을 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 병리적 인간 타우는 알츠하이머병(AD), 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저퇴화 (CBD), 및 피크병(PiD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 타우병증으로부터 유래한다. 일부 양태에서, 병리학적 인간 타우는 타우 유형 1A, IB, 11A 또는 MB; 잘못 배열된(misordered) 타우; 잘못 어지럽혀진 (mis-disordered) 타우; 사르코실 불용성(sarkosyl-insoluble) 타우; 세포외 타우 침착물(extracellular Tau deposit); 타우 응집체(Tau aggregate); 쌍을 이루는 나선형 필라멘트(paired helical filaments); 신경섬유 병리학(neurofibrillary pathology); 또는 절단된 타우 또는 전장 타우의 과인산화된 형태(hyperphosphorylated form of truncated Tau or full-length Tau)이다. 일부 양태에서, 병리적 인간 타우는 과인산화되고 사르코실-불용성 타우이다. 일부 양태에서, 샘플은 뇌 샘플, 뇌척수액 샘플, 또는 혈액 샘플이다. 일부 양태에서, 검출은 샘플 중 병리적 인간 타우의 존재에 대한 정보를 포함하는 판독을 생성하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 샘플은 대상체로부터 얻은 것이고, 방법은 판독값에 기초하여 대상체가 타우병증을 갖고 있는지 또는 타우병증이 발병할 것 같은지를 진단하는 단계를 추가로 포함한다.

[0521] 또 다른 측면에서, 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 화합물, 또는 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체에서 타우 단백질의 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에서 제공되며, 이때 a) 비인산화된 타우 단백질, 인산화된 타우 단백질, 및/또는 과인산화된 타우 단백질의 수준이, 화합물의 투여 이전의 대상체에서의 이들의 수준과 비교하여, 대상체에서 감소되고/되거나; b) 병리적 타우 종의 수준이 화합물의 투여 전 대상체에서의 이의 수준과 비교하여 대상체에서 감소된다.

[0522] 또 다른 측면에서, 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 화합물, 또는 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체에서 인지 기억 용량(cognitive memory capacity)을 유지 또는 증가시키거나 기억 상실(memory loss)을 늦추는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0523] 또 다른 측면에서, 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 화합물, 또는 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체에서 타우 응집의 전파를 억제 및/또는 역전시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0524] 또 다른 측면에서, 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양태에 따른 화합물, 또는 앞서 기술된 양태들 중 임의의 양

태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체에서 타우 시딩(Tau seeding)을 억제 및/또는 역전시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0525]

정의

[0526]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어 또는 전문 용어는 본원이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명료함 및/또는 용이한 참조를 위해 본 명세서에서 정의되며, 본 명세서에 이러한 정의를 포함하는 것이 반드시 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내기 위한 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 기술되거나 참조된 많은 기술 및 절차는 당업자에 의해 통상적인 방법론을 사용하여 잘 이해되고 일반적으로 사용된다.

[0527]

값의 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 하한의 단위의 10분의 1까지, 해당 범위의 상한 및 하한과 임의의 다른 명시된 값 또는 명시된 범위 내 중간 값 사이에서, 각 중간 값은, 본 개시 내용 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있고, 또한 명시된 범위 내에서 어떠한 구체적으로 배제된 제한에 따르면서, 본 개시 내용 내에 포함된다. 명시된 범위가 제한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 제한 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위도 본 개시 내용 내에 포함된다.

[0528]

특정 범위는 용어 "약"이 선행되는 수치 값과 함께 본 명세서에서 제시된다. 용어 "약"은 이것이 선행하는 정확한 숫자뿐 아니라 그 용어가 선행하는 숫자에 가깝거나 근접하는 숫자에 대한 문언적 뒷받침을 제공하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 숫자가 구체적으로 언급된 숫자에 가깝거나 근접하는지 여부를 결정함에 있어서, 언급되지 않은 숫자에 가깝거나 근접한 숫자는, 이것이 제시되는 문맥에서, 구체적으로 언급된 숫자와 실질적으로 균등물을 제공하는 숫자일 수 있다.

[0529]

명료함을 위해 별도의 양태들의 문맥에서 설명된 본 개시 내용의 특정 특징은 또한 단일 양태에서 조합되어 제공될 수 있다는 것이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 양태의 문맥에서 설명된 본 개시 내용의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합에서 제공될 수 있다. 본 개시 내용에 속하는 양태들의 모든 조합은 본 개시 내용에 구체적으로 포함되며, 마치 각각 조합 및 모든 조합이 개별적으로 명시적으로 개시된 것처럼 본 명세서에 개시된다. 또한, 다양한 양태들 및 이의 구성 요소들의 모든 하위 조합도 본 개시 내용에 구체적으로 포함되며, 마치 이러한 하위 조합의 각각 및 모두가 개별적으로 그리고 명시적으로 본 명세서에 개시되어 있는 것처럼 본 명세서에서 개시된다. 값의 범위가 나열되면, 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하기 위한 것이다. 예를 들면 " C_{1-6} "은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , 및 C_{5-6} 을 포함하는 것으로 의도된다.

[0530]

"알킬"은 표시된 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-6} 알킬"). 일부 양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-5} 알킬"). 일부 양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자 (" C_{1-4} 알킬")를 갖는다. 일부 양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-3} 알킬"). 일부 양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-2} 알킬"). 일부 양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자 (" C_1 알킬")를 갖는다. 일부 양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬 기의 예시는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 이소부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜틸(C_5), 아밀 (amyl) (C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부틸(C_5), 3차 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다.

[0531]

"알케닐"은 쇠의 임의의 위치에서 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 기를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 알케닐 기의 예시는 비닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기, 부타디에닐기, 펜타디에닐기, 헥사디에닐기 등을 포함한다.

[0532]

"알키닐"은 쇠의 임의의 위치에서 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 기를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 알키닐 기의 예시는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등을 포함한다.

[0533]

"사이클로알킬"은 임의의 안정한 사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 기 및 포화된 임의의 탄소 원자를 포함하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이러한 사이클로알킬 기의 예시

는 사이클로프로필, 노르보르닐(norbornyl), [2.2.2]바이사이클로옥탄([2.2.2]bicyclooctane), [4.4.0]바이사이클로노난([4.4.0]bicyclononane) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0534] "임의로"는 이후에 설명된 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 그런 것은 아닌 것을 의미하며, 설명은 전술한 이벤트 또는 상황의 발생 및 이에 설명된 이벤트 또는 상황의 부재를 포함한다.
- [0535] "치환된"은, 특정 원자의 원자가가 정상이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 및 수소 변이체를 포함한 치환기로 대체됨을 의미한다. 치환기가 케토(즉, =O)인 경우, 2개의 수소 원자가 치환됨을 의미한다. 방향족 기 상에는 치환이 일어나지 않는다. 용어 "임의로 치환된"은 그것이 치환될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있음을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기의 유형 및 수는 화학적으로 달성 가능한 것을 기준으로 임의적일 수 있다.
- [0536] 임의의 변수(예를 들면, R)가 화합물의 구성 요소 또는 화학식에서 두 번 넘게 발생하는 경우, 각 경우에서의 이의 정의는 다른 모든 경우에서의 이의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0 내지 2개의 R에 의해 치환된 것으로 나타나는 경우, 상기 기는 최대 2개의 R 기로 임의로 치환될 수 있고 각각의 경우에서의 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0537] 예를 들어 $-(A)_0$ -와 같이 결합 기의 개수가 0인 경우 이 결합 기는 단일 결합이다.
- [0538] "알콕시"는 산소 브릿지(bridge)를 통해 부착된 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 알킬 기를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, C_{1-6} 알콕시는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기의 예시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜틸옥시 및 S-펜틸옥시를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0539] "아릴"은 다중불포화된, 방향족 탄화수소 치환기를 지칭하며, 이는 단일치환 또는 다중치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있고, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리로서, 이들 중 적어도 하나는 방향족임)일 수 있다. 이들은 함께 융합되거나 공유결합으로 연결된다.
- [0540] "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0541] "할로알킬"은 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 모두 포함한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_{1-4})알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 할로알킬의 예시는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸 및 펜타클로로에틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0542] "헤테로사이클로"는 표시된 고리 탄소 원자(예를 들면, 2 내지 6개의 고리 탄소 원자) 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원 비방향족 고리 또는 방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다 (" C_{2-6} 헤테로사이클로"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클로 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클로 기는 모노사이클릭 ("모노사이클릭 헤테로사이클로") 또는 바이사이클릭 시스템 ("바이사이클릭 헤테로사이클로")과 같은 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템일 수 있으며, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클로 바이사이클릭 고리 시스템은 하나 또는 양쪽 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클로"는 또한 앞서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리가 하나 이상의 카보사이클릭 기와 융합된 고리 시스템 (여기서 부착 지점은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 상에 있음), 또는 앞서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리 시스템 (여기서 부착 지점은 헤테로사이클릭 고리에 있음)을 포함하고, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 헤테로사이클릭 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 지정하도록 계속된다.
- [0543] "질소 보호기"는 아미노 질소 위치에서 부반응을 방지하기 위한 보호기를 지칭한다. 대표적인 아미노 보호기는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 포르밀 (formyl); 아실, 예를 들면 알카노일 (예를 들면, 아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸); 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl), 예를 들면 tert-부톡시카보닐(Boc); 아릴메톡시카보닐, 예를 들면 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc); 아릴메틸, 예를 들면 벤질(Bn), 트리틸 (trityl)(Tr), 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸; 실릴기, 예를 들면 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-

부틸디메틸실릴(TBS) 등.

[0544] 일부 양태에서, 헤테로사이클로 기는 표시된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 비방향족 고리 시스템 또는 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로 기는 표시된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 비방향족 고리 시스템 또는 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-6원 헤테로사이클로"). 일부 양태에서, 5-6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 양태에서, 5-6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 양태에서, 5-6원 헤테로사이클로는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0545] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클로 기는 제한 없이, 아지르디닐(azirdinyl), 옥시라닐(oxiranyl), 및 티오레닐(thiorenlyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클로 기는 제한 없이 아제티디닐(azetidiny), 옥세타닐(oxetanyl) 및 티에타닐(thietanyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 디하이드로퓨라닐(dihydrofuranyl), 테트라하이드로티오펜일(tetrahydrothiophenyl), 디하이드로티오펜일(dihydrothiophenyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 디하이드로피롤릴(dihydropyrrolyl), 및 피롤릴-2,5-디온(pyrrolyl-2,5-dione)을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 디옥솔라닐(dioxolanyl), 옥사설파닐(oxasulfuranyl), 디설파닐(disulfuranyl), 및 옥사졸리딘-2-온(oxazolidin-2-one)을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 트리아졸리닐(triazolinyl), 옥사디아졸리닐(oxadiazolinyl) 및 티아디아졸리닐(thiadiazolinyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 피페리디닐(piperidinyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 디하이드로피리디닐(dihydropyridinyl) 및 티아닐(thianyl)을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 피페라지닐(piperazinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 디티아닐(dithianyl) 및 디옥사닐(dioxanyl)을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클로 기는 제한 없이 트리아지나닐(triazinanyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클로 기는 제한 없이 아제파닐(azepanyl), 옥세파닐(oxepanyl) 및 티에파닐(thiepanyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클로 기는 제한 없이 아조카닐(azocanyl), 옥세카닐(oxecanyl) 및 티오카닐(thiocanyl)을 포함한다. C₆ 아릴 고리(본 명세서에서 5,6-바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리로도 지칭됨)에 융합된 예시적인 5-원 헤테로사이클로 기는, 제한 없이, 인돌리닐(indolinyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 디하이드로벤조퓨라닐(dihydrobenzofuranyl), 디하이드로벤조티에닐(dihydrobenzothienyl), 벤조사졸리노닐(benzoxazolinonyl) 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로사이클로 기(본 명세서에서 6,6-바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등이 포함한다.

[0546] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 포유동물, 특히 인간에게 해롭지 않은 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 무기질 산(mineral acid) 또는 무기 염기, 또는 유기산 또는 유기 염기를 비롯한 무독성 산 또는 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예시는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등으로 형성된 금속염 및 라이신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인(chloroprocaine), 콜린(choline), 디에탄올아민(diethanolamine), 에틸렌디아민, 메글루민(meglumine) (N-methylglucamine (N-메틸글루카민)), 프로카인(procaine) 등으로 형성된 유기염을 포함한다. 또한, 약제학적으로 허용가능한 염은 산-부가염(acid-addition salt) 및 염기-부가염(base-addition salt)을 포함한다.

[0547] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 생리식염수 용액(physiological saline solutions, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화제(encapsulant)와 같은 약제학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클(vehicle)을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 예시는 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산완충 식염수(phosphate buffered saline water; PBS), 염화나트륨 주사액(sodium chloride injection solution), 링거 주사액(Ringer's injection solution), 등장성 덱스트로스 주사액(isotonic dextrose injection solution), 멸균수 주사액(sterile water injection solution), 덱스트로스, 젖산 링거 주사액(lactated Ringer's injection solution)을 포함한다.

[0548] "유효량"이란 독소 없이 원하는 효과를 얻을 수 있는 충분한 양의 의약품 또는 제제를 의미한다. 본 발명에서 경구 제제(preparation)의 경우, 조성물 중 한 종류의 활성 물질의 "유효량"은 조성물 중의 다른 활성 물질과

조합될 때 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 양을 의미한다. 유효량은 개인에 따라 다르며, 수용체의 연령과 일반적인 상황, 또한 특이적인 활성 물질에 의존한다.

용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물에 대한 하나 또는 다수의 용매 분자의 결합(association)에 의해 형성되는 용매-함유 화합물을 의미한다. 용매화물은 예를 들어 일용매화물(monosolvate), 이용매화물(disolvate), 삼용매화물(trisolvate), 및 사용매화물(tetrasolvate)을 포함한다. 또한, 용매화물은 수화물을 포함한다. 용어 "수화물"은 비공유 결합 분자간 힘에 의해 구속되는 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 함유하는 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 수화물은 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함한다.

용어 "유효 용량"은 표적 효과를 가진 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 유효 용량은 타우 이미징(tau imaging)을 가능하게 하는 화합물 또는 조성물의 양을 지칭할 수 있다.

용어 "타우 이미징"은 뇌에 축적되는 타우 단백질을 이미징하는 것을 의미한다. 이러한 이미징은 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography; PET), 형광현미경 측정, 다광자 이미징 (multi-photon imaging), 이광자 이미징(two-photon imaging), 근적외선 형광 이미징(near-infrared fluorescence imaging), 자가방사법 (autoradiography) 및 단일광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single-photon emission computed tomography; SPECT)에 의해 수행될 수 있다.

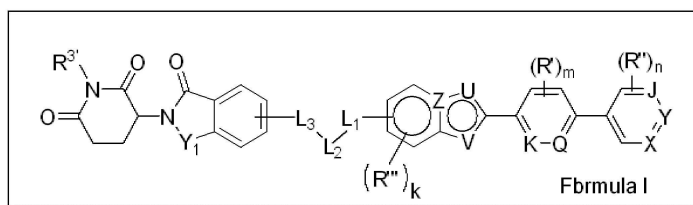
용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 질병을 역전시키거나, 완화시키거나, 발병을 지연시키거나, 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 질병의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 치료제가 투여된다. 다른 양태에서, 치료제는 질병의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상이 시작되기 전에 감수성인 대상체에게 투여될 수 있다 (예를 들어, 증상의 이력 또는 알려진 유전적 소인에 비추어). 예를 들어, 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 치료가 계속될 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 열거된 양태들, 다른 화학적 합성 방법과의 조합, 및 당업자에게 공지된 균등한 대안
을 포함하여, 당업자에게 널리 공지된 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 양태는 본 발명의
양태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

화합물의 합성

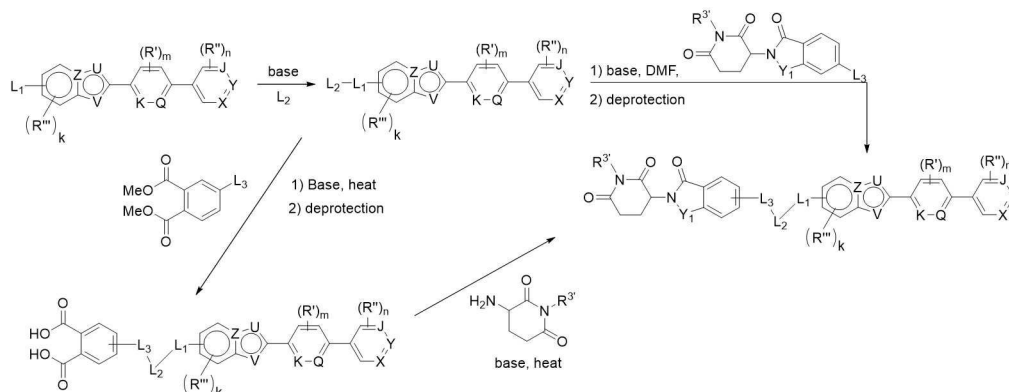
하기 합성 과정은 당업자가 본 개시 내용의 화합물을 합성할 수 있는 예시로서 제공된다.

화학식 (I)의 화합물

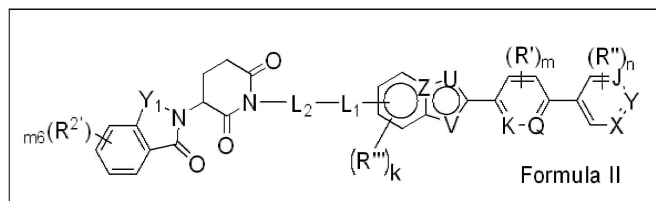


일반 화학식 (I)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

[반응식 1]



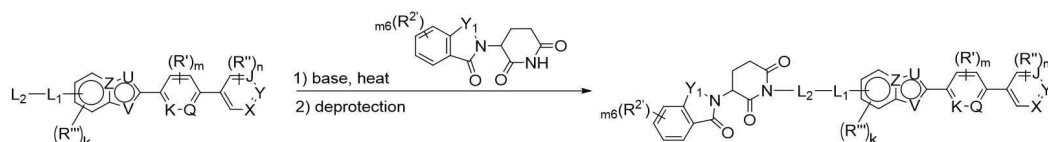
[0561] 화학식 (II)의 화합물



[0562]

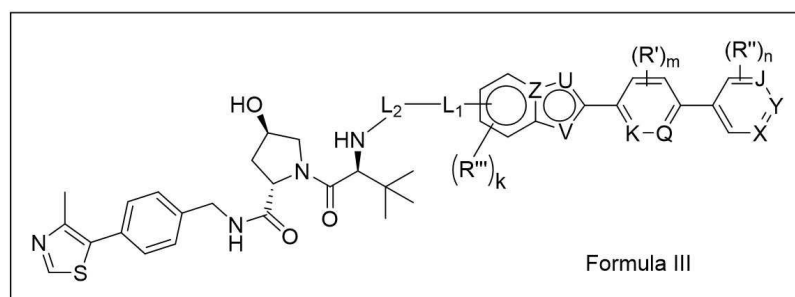
일반 화학식 (II)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

[0564] [반응식 2]



[0565]

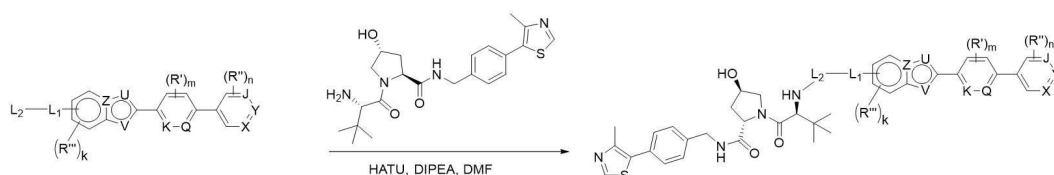
[0566] 화학식 (III)의 화합물



[0567]

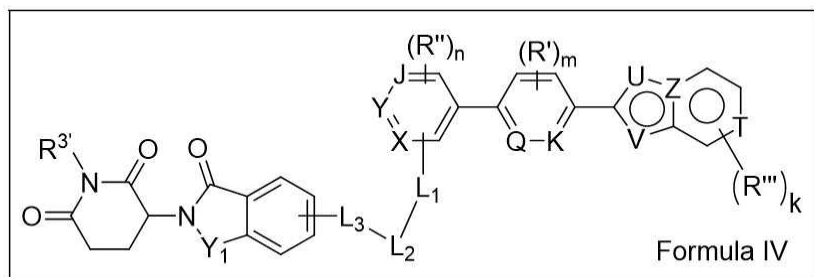
일반 화학식 (III)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

[0569] [반응식 3]



[0570]

[0571] 화학식 (IV)의 화합물

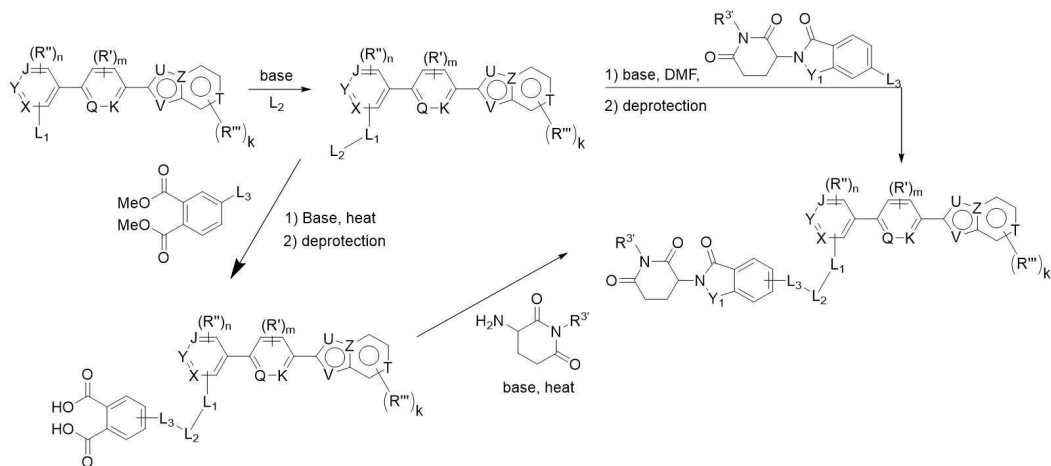


[0572]

일반 화학식 (IV)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

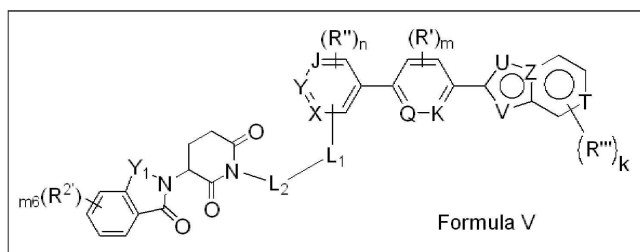
[0573]

[0574] [반응식 4]



[0575]

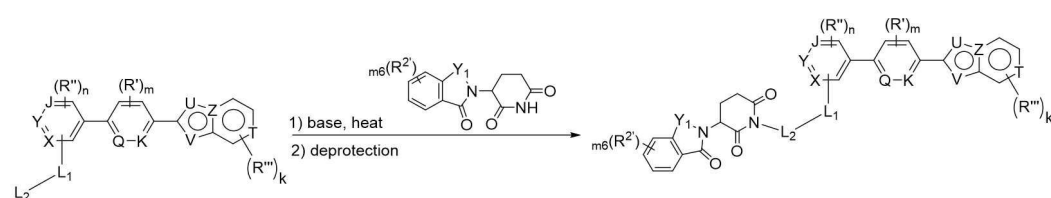
[0576] 화학식 (V)의 화합물



[0577]

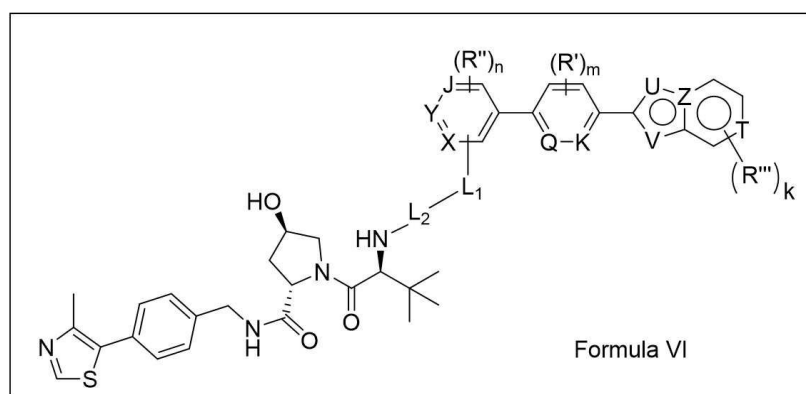
[0578] 일반 화학식 (V)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

[0579] [반응식 5]



[0580]

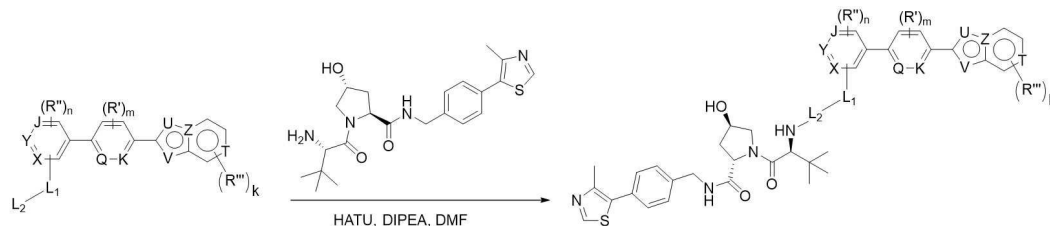
[0581] 화학식 (VI)의 화합물



[0582]

[0583] 일반 화학식 (VI)의 화합물은 다음의 반응식에서 제시된 것과 같이 제조된다:

[0584] [반응식 6]



[0585]

[0586] 본 개시 내용의 범위 내의 다른 화합물은 이러한 방법에 의해, 그리고 하기 실시예에 기재된 방법과 유사하게 합성된다. 추가 합성 방법은 W02019214681, W02018102067 및 W02019014429에서 찾을 수 있으며, 이들 모두는 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0587] 치료 방법

[0588] 본 개시 내용의 화합물은 타우병증, 타우 단백질 응집체 및/또는 신경섬유 다발의 축적과 관련된 질환 또는 질병을 치료하기 위해 대상체에게 투여된다. 타우병증은 다음을 포함한다: 알츠하이머병 (AD), 근위축성 측삭경화증 (ALS), 헌팅턴병 (HD), 파킨슨병 (PD), 크로이츠펬트-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르슈트만-슈트라우슬러-샤인커병, 영국식 치매, 덴마크식 치매, 봉입체 근염, 프리온 단백질 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌손상, 광 파킨슨병-치매 복합, 신경섬유 다발을 동반한 비-광성 운동신경 질환, 은친화 과립성 치매, 피질기저퇴화, 석회화를 동반한 미만성 신경섬유 다발, 전두측두엽 치매, 17번 염색체와 관련된 파킨슨증후군을 동반한 전두측두엽 치매, 할러포르텐-스파츠병, 다계통 위축증, 니만-피크 병 C형, 팔리도-폰톤-흑질 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경아교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화범뇌염, 다발만 있는 치매, 구상 신경교 포함체를 수반하는 백질 타우병증, 전두측두엽 치매, 뇌염후유증성 파킨슨증후군, 17번 염색체와 관련된 파킨슨증후군, 및 근긴장성 이영양증. 일부 양태에서, 타우병증은 알츠하이머병(AD), 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저퇴화 (CBD), 또는 피크병(PiD)이다.

[0589] A. 투여

[0590] 원하는 투여량(dosage)으로 적절한 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화한 후, 본 발명의 약제학적 조성물은, 인간 및 다른 동물에게, 치료되는 질병 또는 질환에 따라, 경구, 비경구, 수조내(intracisternally), 복강내(intraperitoneally), 척수강내(intrathecally), 뇌실내(intraventricularly), 국소, 볼 점막(buccally) 등으로 투여될 수 있다.

[0591] 특정 양태에서, 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 1일 또는 수일 동안 1회 이상의 투여 용량(dose)으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg을 전달하기에 충분한 투여량(dosage) 수준에서 경구 또는 비경구 투여된다. 일부 양태에서, 투여 용량 당 유효량은, 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해, 하루에 한번 이상의 횟수로, 하루에 대상체의 체중의 약 0.001 mg/kg에서 약 200 mg/kg까지, 약 0.001 mg/kg에서 약 100 mg/kg까지, 약 0.01 mg/kg에서 약 100 mg/kg까지, 약 0.01 mg/kg에서 약 50 mg/kg까지, 약 0.1 mg/kg에서 약 40 mg/kg까지, 약 0.5 mg/kg에서 약 30 mg/kg까지, 약 0.01 mg/kg에서 약 10 mg/kg까지, 약 0.1 mg/kg에서 약 10 mg/kg까지 변환한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해, 하루에 한번 이상의 횟수로, 하루에 대상체의 체중의 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg을 전달하기에 충분한 투여량이다. 원하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 일부 양태에서, 투여량은 다중 투여(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14회 또는 그 이상의 투여)를 사용하여 전달된다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 제제가 비-특이적 효과를 유발하는 용량 미만인 용량으로 투여된다.

[0592] 일부 양태에서, 적어도 하나의 추가 치료법이 대상체에게 투여된다. 일부 양태에서, 추가 치료법은 신경 약물(neurological drug), 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체 또는 BACE1 억제제이다.

[0593] 일부 양태에서, 대상체는 타우 단백질-관련 질병을 갖거나 발병할 위험이 있는 것으로 진단된다. 일부 양태에

서, 대상체는 알츠하이머병(AD), 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저퇴화(CBD), 및 피크병(PiD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 타우병증을 갖거나 발병할 위험이 있는 것으로 진단된다.

[0594] B. 조성물

[0595] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약리학 분야에 일반적으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 개시 내용의 화합물을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 조합한 다음, 생성물을 원하는 단일 또는 다중-용량 단위로 성형(shaping) 및/또는 패키징(packaging)하는 단계를 포함한다.

[0596] 약제학적 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 복수의 단일 단위 용량들로, 대량으로(bulk) 제조, 패키징 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "단위 용량"은 소정의 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획(convenient fraction), 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 일반적으로 동일하다.

[0597] 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용가능한 부형제는 불활성 회석제, 분산제 및/또는 과립화제(granulating agent), 표면 활성제(surface active agent) 및/또는 유화제(emulsifier), 분해제(disintegrating agent), 결합제(binding agent), 보존제(preservatives), 안정화제(stabilizer), 완충제, 윤활제(lubricating agent), 및/또는 오일을 포함한다. 코코아 버터 및 좌약 왁스(suppository wax)와 같은 부형제, 착색제(coloring agent), 코팅제(coating agent), 감미료(sweetening agent), 착향제(flavoring agent) 및 방향제(perfuming agent)가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0598] 적합한 회석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토오스(sodium phosphate lactose), 수크로스, 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 카올린(kaolin), 만니톨, 소르비톨, 이노시톨(inositol), 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분당 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0599] 적합한 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 점토, 알긴산, 구아 검(guar gum), 감귤 펄프(citrus pulp), 한천(agar), 벤토나이트(bentonite), 셀룰로오스 및 목재 제품(wood products), 천연 스펀지(natural sponge), 양이온 교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교된 폴리(비닐피롤리돈)(크로스포비돈), 카복시메틸 전분 나트륨(sodium carboxymethyl starch) (전분 글리콜산 나트륨(sodium starch glycolate)), 카복시메틸 셀룰로오스, 가교된 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨 (크로스카멜로스), 메틸셀룰로오스, 전호화 전분(전분 1500)), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (Veegum), 나트륨 라우릴 설페이트, 4차 암모늄 화합물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0600] C. 키트

[0601] 일부 양태에서, 본 명세서에 기술된 키트는 키트를 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 본 명세서에 기술되는 키트는 또한 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 기관에서 요구하는 정보를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체의 질환 (예를 들어, 신경계 질환, 신경퇴행성 질병 또는 타우병증)을 치료하기 위해 제공된다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 질병의 예방을 필요로 하는 대상체의 질병 (예를 들어, 신경계 질환, 신경퇴행성 질병, 또는 타우병증)을 예방하기 위해 제공된다. 특정 양태에서, 키트 및 설명서는 질병의 발병 위험의 감소를 필요로 하는 대상체의 질병(예를 들어, 신경계 질환, 신경퇴행성 질병, 또는 타우병증)이 발병할 위험을 감소시키는 것을 제공한다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 대상체 또는 세포에서 타우 단백질의 분해를 촉진하기 위해 제공된다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 (예를 들어, 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물의 사용을 통해) 중추 신경계에서 신경계 질환을 진단하기 위해 제공된다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 (예를 들어, 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물의 사용을 통해) 중추 신경계에서 신경계 질환을 이미징 및/또는 검출하기 위해 제공된다. 일부 양태에서, 키트 및 설명서는 (예를 들어, 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물의 사용을 통해) 중추 신경계에서 타우 단백질의 병리학적 응집을 이미징 및/또는 검출하기 위해 제공된다. 본 명세서에 기재된 키트는 별도의 조성물로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 추가 약학 제제를 포함할 수 있다.

[0602] D. 진단

[0603] 본 개시 내용의 화합물은 타우 응집체를 검출하고 이미징하는 방법을 제공한다. 이러한 이미징은 양전자 방출 단층촬영 (PET), 형광현미경 측정, 다광자 이미징, 이광자 이미징, 근적외선 형광 이미징, 자가방사법, 단일광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)과 같은 분자 이미징 방법으로 수행할 수 있다. 또한, 이 이미징은 시험관내,

생체의 및 생체내 이미징을 포함한다.

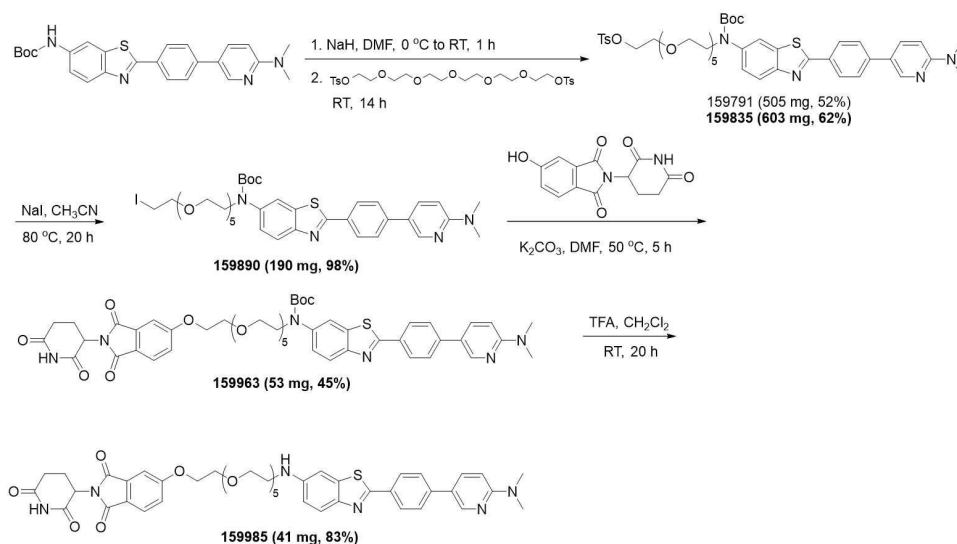
- [0604] 이미징 방법은 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계, 및 상기 대상체에서 본 발명의 방사성 표지된 화합물을 검출하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물을 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 타우 응집체를 검출하는 방법을 추가로 제공한다. 따라서, 본 발명은 알츠하이머병의 조기 발견 및 진단을 위한 유용한 도구를 제공한다. 본 발명은 또한 알츠하이머병의 진행 및 치료 효과를 모니터링하기 위한 유용한 도구를 제공한다.
- [0605] 일반적으로, 이미징 방법은 (a) 본 개시 내용의 방사성 표지된 화합물을 대상체에게 투여하는 단계; (b) 방사성 표지된 화합물이 대상체 내 타우에 결합하도록 하는 단계; (c) 결합된 방사성 표지된 화합물에서 방사성 동위원소에 의해 방출된 신호를 검출하는 단계; (d) 신호의 위치 및/또는 양을 나타내는 이미지를 생성하는 단계; 및 (e) 대상체에서 타우 응집체의 분포 및 범위를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0606] 본 발명의 방사성 표지된 화합물을 "투여"하는 단계는 종종 정맥내와 같이 비경구적으로 수행된다. 정맥내 경로는 대상체의 몸 전체에 걸쳐 화합물을 전달하는 효율적인 방법을 나타낸다. 정맥내 투여는 대상체에 대한 실질적인 물리적 개입이나 실질적인 건강 위험을 나타내지 않는다. 방사성 표지된 화합물은 방사성 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 본 발명의 이미징 방법의 완전한 정의를 위해서는 투여 단계가 필요하지 않다. 이와 같이, 본 발명의 이미징 방법은 또한, 본 발명의 방사성 표지된 화합물이 사전 투여된 대상체에 대해 수행되는 앞서 정의된 단계 (b)-(e)를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0607] 방법의 "검출" 단계는 신호에 민감한 검출기, 예를 들어 PET 카메라를 사용하여 본 발명의 방사성 표지된 화합물에서 방사성 동위원소에 의해 방출된 신호의 검출을 포함한다. 이 검출 단계는 신호 데이터의 수집으로도 이해될 수 있다.
- [0608] 본 발명의 방법의 "생성" 단계는 데이터 세트를 생성하기 위해 획득된 신호 데이터에 재구성 알고리즘(reconstruction algorithm)을 적용하는 컴퓨터에 의해 수행된다. 이어서 이러한 데이터 세트를 조작하여 방사성 동위원소에 의해 방출된 신호의 위치 및/또는 양을 보여주는 이미지를 생성한다. 방출된 신호는, "결정" 단계가 생성된 이미지를 평가하여 이루어질 수 있도록, 효소 또는 신생물 조직(neoplastic tissue)의 양과 직접적인 상관 관계가 있다.
- [0609] 70 kg 성인 인간에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 동위원소 표지된 유도체 및 방사성 표지된 유도체의 양은, 단위 투여 형태 당 화합물의 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, or 약 100 mg 내지 약 1000 mg를 포함할 수 있다.
- [0610] 본 개시 내용에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은, 마치 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0611] 본 명세서에 인용된 모든 참조가 선행 기술을 구성한다는 것을 인정하는 것이 아니다. 참고 문헌에 대한 논의는 저자가 주장하는 바를 나타내는 것이며, 발명자는 인용된 문서의 정확성과 적절성에 이의를 제기할 권리가 있다. 과학 저널 논문, 특허 문서 및 교과서를 포함한 많은 정보 출처가 본 명세서에 언급되어 있지만; 이러한 참고는, 이러한 문서가 해당 기술 분야에서 흔한 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아님이 분명히 이해될 것이다.
- [0612] 본 명세서에 제공된 일반적인 방법에 대한 논의는 단지 설명을 위한 것이다. 다른 대안적 방법 및 대안은 본 개시 내용을 검토할 때 당업자에게 명백할 것이고, 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함되어야 한다.
- [0613] **실시예**
- [0614] 하기 실시예는 당업자를 위한 추가 지침으로서 제공되며, 어떤 방식으로든 청구된 발명의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않는다.
- [0615] 일반적으로 하기 실시예에서, 화합물질을 Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC), Sigma-Aldrich, Alfa, 및 기타 공급업체에서 구입했다. ^1H NMR 및 ^{19}F NMR 스펙트럼은 Bruker AVIII 400 또는 Bruker AVIII 500 분광광도계 상에서 기록되었다.
- [0616] LCMS 측정은 하기 조건들을 사용하여 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ 시스템 상에서 실행했다: **방법 A:** 이동상: A:

물 (0.01% TFA) B: CAN (0.01% TFA); 상 구배(Gradient Phase): 1.4분 내 5%B에서 95%B로 증가, 95%B 1.6분 (총 실행 시간: 3 분); 유속: 2.3 mL/분; 칼럼: SunFire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μ m; 칼럼 온도: 50 $^{\circ}$ C 검출기: ADC ELSD, DAD (214 nm 및 254 nm), ES-API. **방법 B:** 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3) B: 아세토니트릴; 상 구배: 1.5분 내 5%B에서 95%B, 95%B 1.5분 (총 실행 시간: 3 분); 유속: 2.0 mL/분; 칼럼: XBridge C18, 4.6*50 mm, 3.5 μ m; 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C 검출기: ADC ELSD, DAD (214 nm 및 254 nm), MSD (ES-API). **방법 C:** 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3) B: 아세토니트릴; 상 구배: 1.5분 내 5%B에서 95%B, 95%B 1.5분 (총 실행 시간: 3 분); 유속: 2.0 mL/분; 칼럼: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μ m; 칼럼 온도: 40 $^{\circ}$ C 검출기: ADC ELSD, DAD (214 nm 및 254 nm), MSD (ES-API).

[0617] 약어: THF - 테트라하이드로퓨란; DMF - N,N-디메틸포름아미드; EtOAc - 에틸 아세테이트; DCM - 디클로로메탄; MeOH - 메탄올; EtOH - 에탄올; TEA - 트리에탄올아민; TFA - 트리플루오로아세트산; RT - 실온.

[0618] 추가 구현예는 하기 실시예에서 더 상세하게 개시되며, 예시로서 제공되고 어떠한 방식으로든 본 개시 또는 청구항들의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않는다. 본 개시의 특정 대안들이 개시되었지만, 다양한 수정 및 조합이 가능하며 첨부된 청구항들의 진정한 정신 및 범위 내에서 고려되는 것으로 이해해야 한다. 그러므로, 본 명세서에 제시된 정확한 요약 및 개시 내용을 제한하려는 의도는 없다.

[0619] **실시예 1: 화합물 159985의 합성**



[0620]

[0621]

(A) 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트: 0 $^{\circ}$ C에서 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (500 mg, 1.12 mmol) 용액에 NaH (107.49 mg, 4.48 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 RT에서 교반하였다. DMF (10 mL) 중 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸-페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2.65 g, 4.48 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 14 h 동안 RT에서 교반하였다. 0 $^{\circ}$ C에서 물을 첨가하여 혼합물을 퀀칭 (quenching)한 다음 EtOAc (200 mL)로 추출했다. 유기층을 물 (100 mL) 및 브라인 (100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.7)로 농축 및 정제하여 연노란색 고체로서 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (화합물 159835, 603 mg, 0.70 mmol, 62% 수율)를 얻었다.

[0622]

(B) tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (200 mg, 0.23 mmol) 및 CH_3CN (5 mL) 중 NaI (42 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 20 h 동안 80 $^{\circ}$ C에서 가열하였다. 잔여물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (50 mL) 및 브

라인 (50 mL)으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (화합물 159890, 185.1 mg, 0.23 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

[0623]

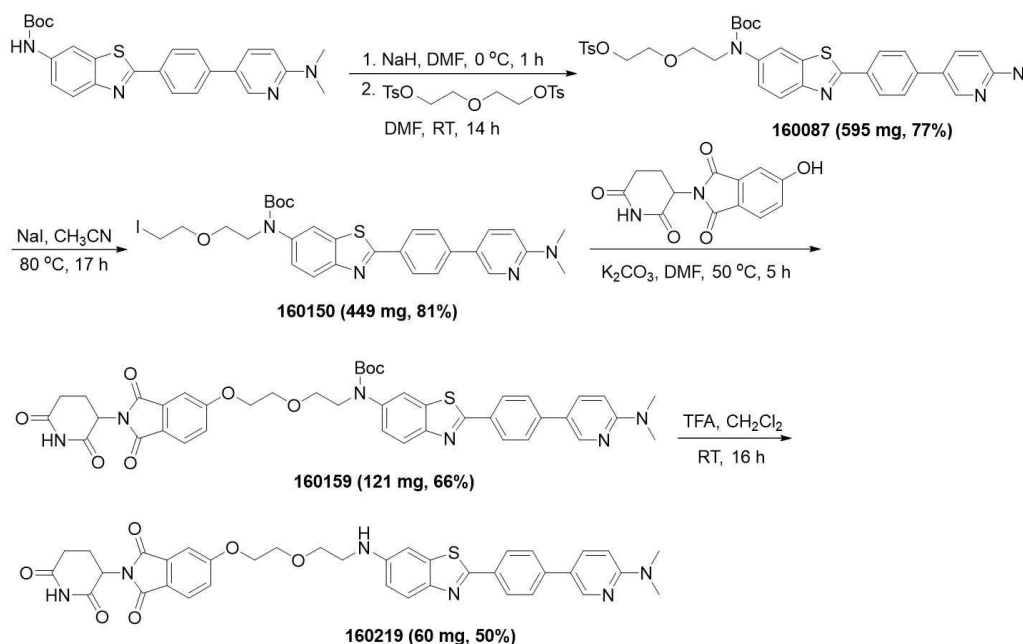
(C) tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트: 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온 (67 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃ (51 mg, 0.37 mmol) 및 DMF (5mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (100 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 5 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 킨한 다음 DCM (200 mL)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하고, 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.52) 연노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (53 mg, 0.05 mmol, 45% 수율)를 얻었다.

[0624]

(D) 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (52 mg, 0.05 mmol) 용액에 TFA (0.08 mL, 1.08 mmol)를 첨가하고 20 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물(ice water)에 붓고 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (화합물 159985, 41 mg, 0.05 mmol, 83% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆). MS (ESI) m/z 867 (M+H)⁺.

[0625]

실시예 2: 화합물 160219의 합성



[0626]

[0627]

(A) 화합물 160087: 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (500 mg, 1.12 mmol) 용액에 NaH (107 mg, 4.48 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 실온에서 교반하였다. DMF (10 mL) 중 2-[2-(4-메틸-페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.86 g, 4.48

mmol)를 반응 용액에 첨가하고 14 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 0 °C까지 냉각하고 물로 퀀칭했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.68)로 정제하여 노란색 고체로서 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (595 mg, 0.86 mmol, 77% 수율)를 얻었다.

[0628]

(B) 화합물 160150: 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (595 mg, 0.86 mmol), 및 MeCN (15 mL) 중 NaI (156 mg, 1.04 mmol)의 혼합물을 17 h 동안 80 °C에서 가열했다. 잔여물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (449 mg, 0.70 mmol, 81% 수율)를 얻었다.

[0629]

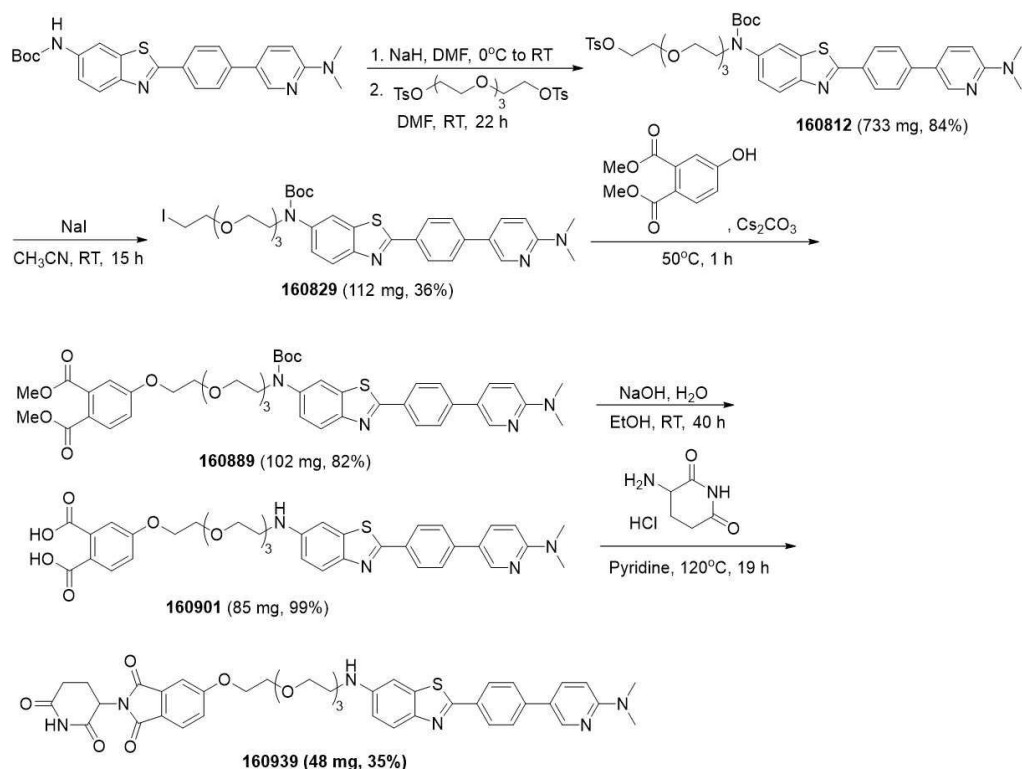
(C) 화합물 160159: 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온 (96 mg, 0.35 mmol), K₂CO₃ (96 mg, 0.70 mmol), DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (150 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 5 h 동안 50 °C에서 가열했다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집했다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:EtOAc = 5:2, R_f = 0.32)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]-옥시에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (121 mg, 0.15 mmol, 66% 수율)를 얻었다.

[0630]

(D) 화합물 160219: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]-옥시에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (120 mg, 0.15 mmol) 용액에 TFA (0.23 mL, 3.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고 포화 NaHCO₃로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (21 mg, 0.03 mmol, 18% 수율)을 얻었다.

[0631]

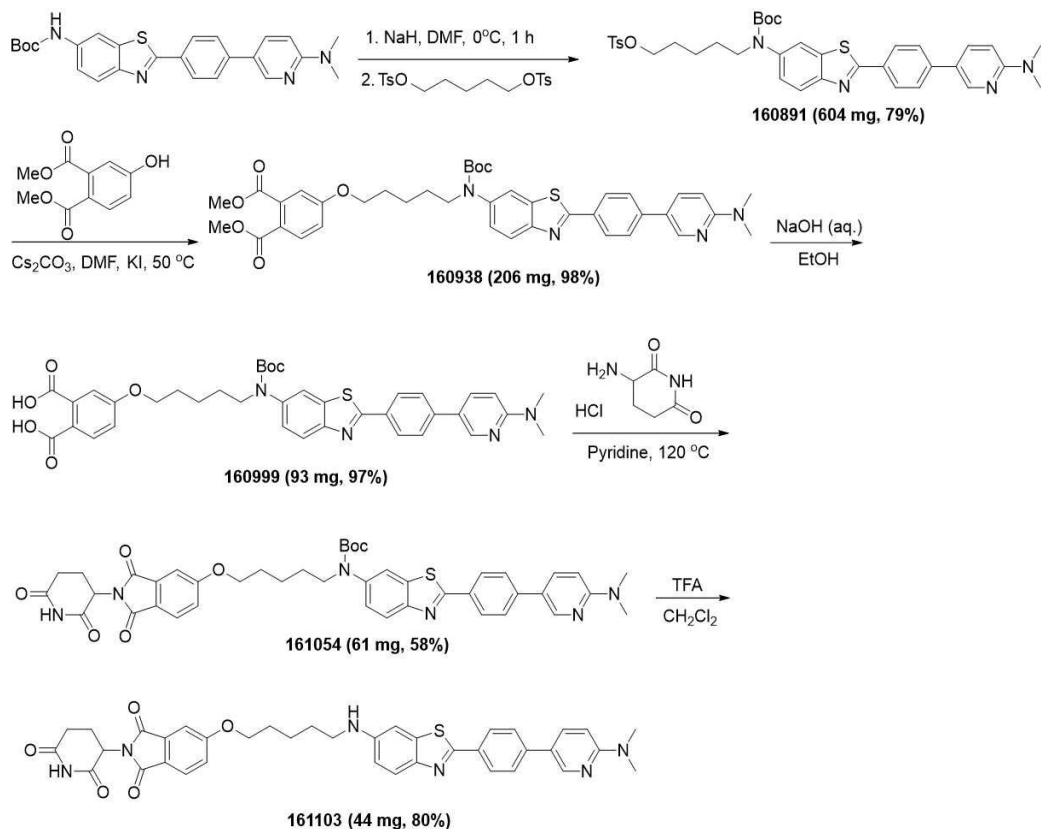
실시예 3: 화합물 160939의 합성



[0632]

- [0633] (A) 화합물 160812: 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (500 mg, 1.12 mmol) 용액에 NaH (107 mg, 4.48 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 RT에서 교반하였다. DMF (5 mL) 중 2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시-에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1125 mg, 2.24 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 22 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL) 및 DCM (50 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 1:5, R_f = 0.13)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]-에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (733 mg, 0.94 mmol, 84% 수율)를 얻었다.
- [0634] (B) 화합물 160829: 2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (333 mg, 0.43 mmol) 및 CH₃CN (10 mL) 중 NaI (109 mg, 0.73 mmol)의 혼합물을 15 h 동안 80 °C 에서 가열했다. 진공에 의해 용매를 제거하고 잔여물을 EtOAc 중 재용해시켰다. 혼합물을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (112 mg, 0.15 mmol, 36% 수율)를 얻었다.
- [0635] (C) 화합물 160889: tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-3a,7a-디하이드로-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (112 mg, 0.15 mmol), Cs₂CO₃ (149.09 mg, 0.46 mmol) 및 DMF (2 mL) 중 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카르복실레이트 (64 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 1h 동안 50 °C에서 교반하였다. 혼합물을 RT까지 냉각하고 물을 첨가했다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 1:1, R_f = 0.33)로 정제하여 노란색 고체로서 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (102 mg, 0.13 mmol, 82% 수율)를 얻었다.
- [0636] (D) 화합물 160901: EtOH (2 mL) 중 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시-카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (102 mg, 0.13 mmol) 용액에 물 (2 mL) 중 NaOH (40 mg, 1 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 40 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고 1N HCl 용액으로 pH 1까지 산성화했다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 오렌지 색 고체로서 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산 (86 mg, 0.13 mmol, 99.9% 수율)을 얻었다.
- [0637] (E) 화합물 160939: 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산 (122 mg, 0.18 mmol) 및 피리딘 (5 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (32 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 19 h 동안 120 °C에서 가열했다. 혼합물을 RT까지 냉각하고, DCM (100 mL)로 희석하고 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH: DCM = 1:10, R_f = 0.73)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (49 mg, 0.06 mmol, 35% 수율)을 얻었다.

[0638] 실시예 4: 화합물 161103의 합성



[0639]

[0640]

(A) 화합물 160891: 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (500 mg, 1.12 mmol) 용액에 NaH (107 mg, 4.48 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 RT에서 교반하였다. DMF (10 mL) 중 5-(4-메틸페닐)설포닐옥시펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.85 g, 4.48 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 17 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 0 °C까지 냉각하고 물로 킨칭했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 칼럼 크로마토그래피 (DCM:EtOAc = 4:1, R_f = 0.7)로 정제하여 노란색 고체로서 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (604 mg, 0.88 mmol, 79% 수율)를 얻었다.

[0641]

(B) 화합물 160938: 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카르복실레이트 (122 mg, 0.58 mmol), Cs₂CO₃ (285 mg, 0.87 mmol), KI (5 mg, 0.03 mmol) 및 DMF (2 mL) 중 5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (200 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 2 h 동안 50 °C에서 가열했다. 반응을 물로 킨칭했다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 노란색 고체로서 디메틸 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (206 mg, 0.28 mmol, 98% 수율)를 얻었다.

[0642]

(C) 화합물 160999: EtOH (2 mL) 중 디메틸 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (100 mg, 0.14 mmol)에 물 (2 mL) 중 NaOH (110 mg, 2.76 mmol)을 첨가하고 40 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 1N HCl 용액으로 pH 1까지 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 노란색 고체로서 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜톡시]프탈산 (93 mg, 0.13 mmol, 97% 수율)을 얻었다.

[0643]

(D) 화합물 161054: 4-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]펜톡시]프탈산 (93 mg, 0.13 mmol), 및 피리딘 (3 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (48 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 40 h 동안 120 °C에서 가열했다. 이어서, 물을 혼합물에 첨가했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 칼럼 크로마토그래피 (DCM:EtOAc = 4:1, R_f = 0.28)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[5-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (61 mg, 0.08 mmol, 58% 수율)를 얻

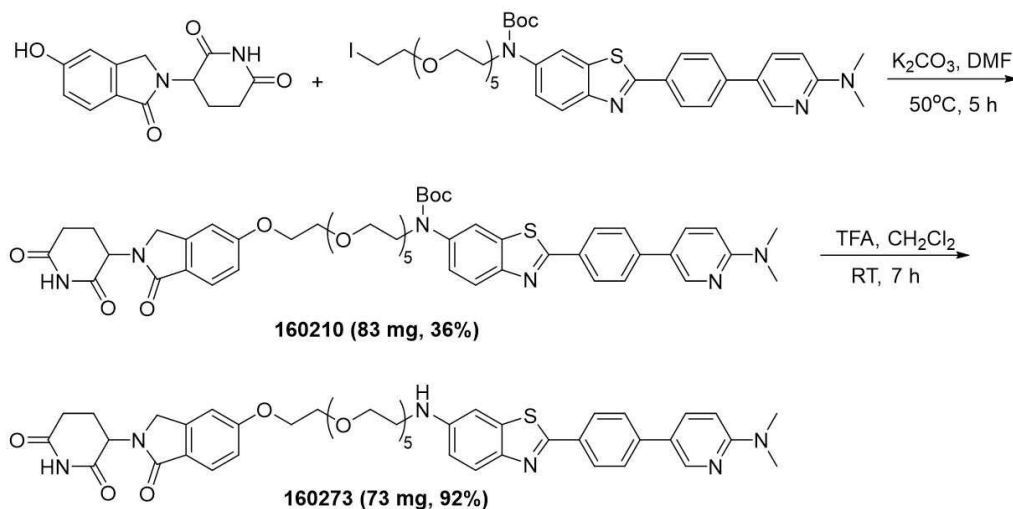
었다.

[0644]

(E) 화합물 161103: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시펜틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (61 mg, 0.08 mmol) 용액에 TFA (0.12 mL, 1.55 mmol)를 첨가하고 6 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[5-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]펜톡시]이소인돌-1,3-디온 (44 mg, 0.06 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[0645]

실시예 5: 화합물 160273의 합성



[0646]

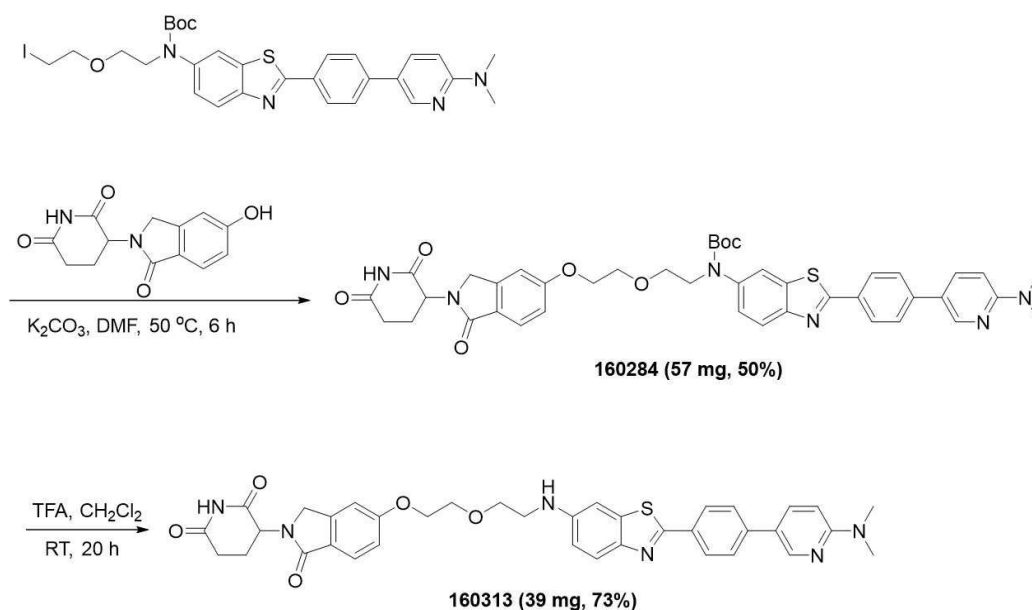
[0647]

(A) 화합물 160210: 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 (95 mg, 0.37 mmol), K₂CO₃ (101 mg, 0.73 mmol), 및 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (200 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 5 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 킨칭하고 DCM (200 mL)로 추출했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.48)로 농축 및 정제하여 연노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (83 mg, 0.09 mmol, 36% 수율)를 얻었다.

[0648]

(B) 화합물 160273: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (83 mg, 0.09 mmol) 용액에 TFA (0.13 mL, 1.74 mmol)를 첨가하고 7 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)에 녹였고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (73 mg, 0.08 mmol, 92% 수율)을 얻었다.

[0649] 실시예 6: 화합물 160313의 합성



[0650]

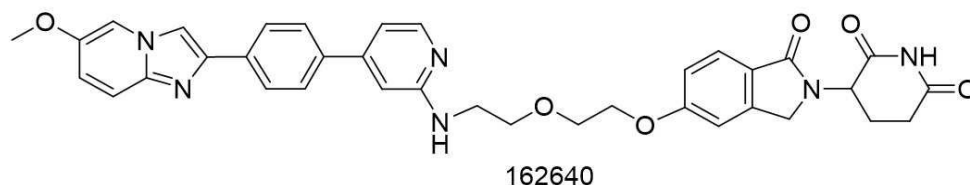
[0651] (A) 화합물 160284: 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (58 mg, 0.22 mmol), K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol), 및 DMF (2 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (95 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 5 h 동안 50 °C에서 가열했다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집한 다음 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 20:1, R_f = 0.52)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]-에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (57 mg, 0.07 mmol, 50% 수율)를 얻었다.

[0652]

(B) 화합물 160313: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (54 mg, 0.07 mmol) 용액에 TFA (0.11 mL, 1.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축 건조하여 노란색 고체로서 3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (39 mg, 0.05 mmol, 77% 수율)을 얻었다.

[0653]

실시예 7: 화합물 162640의 합성



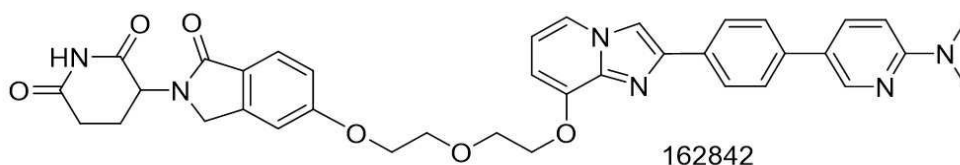
[0654]

[0655] 화합물 162640을 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성했다.

[0656]

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.48-3.54 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H).

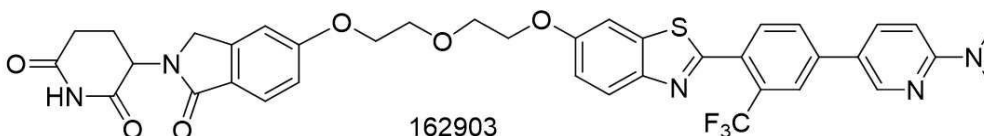
[0657] 실시예 8: 화합물 162842의 합성



[0658]
 [0659] 화합물 162842를 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성했다.

[0660] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 7H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H).

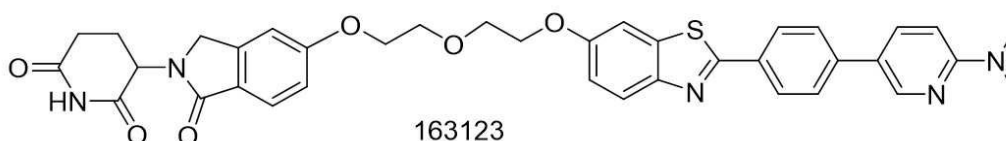
[0661] 실시예 9: 화합물 162903의 합성



[0662]
 [0663] 화합물 162903을 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성했다.

[0664] ^1H NMR (600 MHz, DMS- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H).

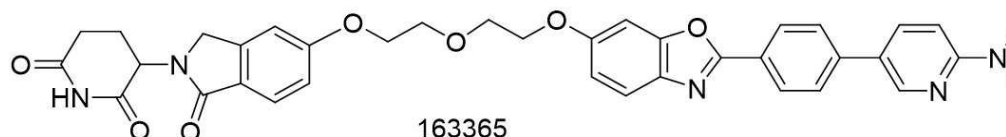
[0665] 실시예 10: 화합물 163123의 합성



[0666]
 [0667] 화합물 163123을 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성했다.

[0668] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.85-3.91 (m, 5H), 3.10 (s, 7H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H).

[0669] 실시예 11: 화합물 163365의 합성

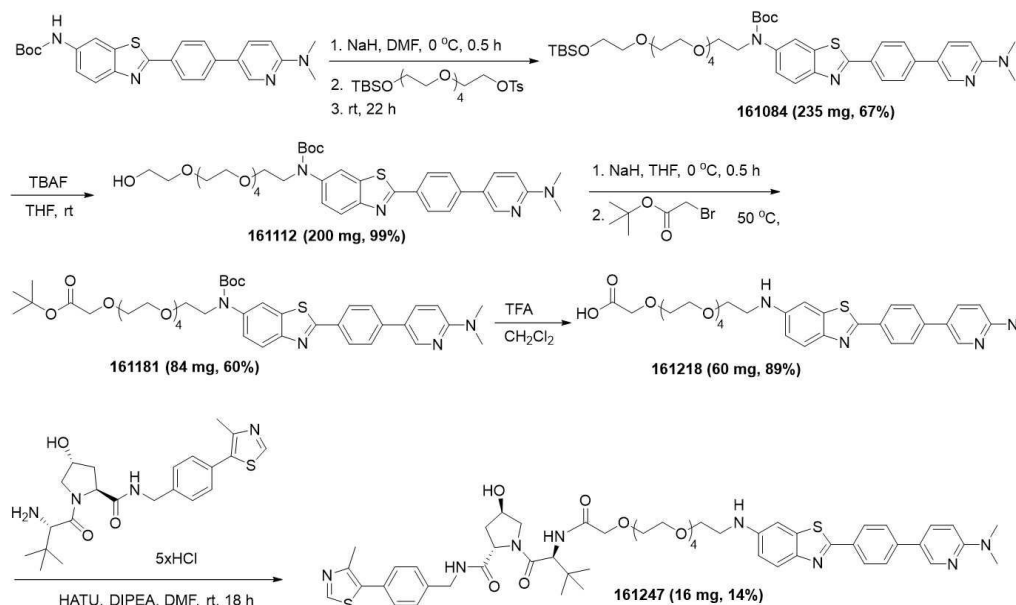


[0670]
 - 94 -

[0671] 화합물 163365를 실시예 6과 유사한 방법에 따라 합성했다.

[0672] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H).

[0673] **실시예 12: 화합물 161247의 합성**



[0674]

[0675] (A) **화합물 161084:** 0 °C에서 DMF (3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (200 mg, 0.45 mmol) 용액에 NaH (32 mg, 1.34 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 1 h 동안 RT에서 교반하였다. 2-[2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (454 mg, 0.90 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 22 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물로 키텔했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 2: 3, R_f = 0.48)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (235 mg, 0.30 mmol, 67% 수율)를 얻었다.

[0676]

(B) **화합물 161112:** THF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (235 mg, 0.30 mmol) 용액에 THF 중 1 M TBAF 용액 (1.81 mL, 1.81 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 7 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조하고 잔여물을 EtOAc (100 mL)에 녹였다. 혼합물을 물 (100 mL) 및 브라인 (100 mL)으로 세척했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시-에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (200 mg, 0.30 mmol, 99.7% 수율)를 얻었다.

[0677]

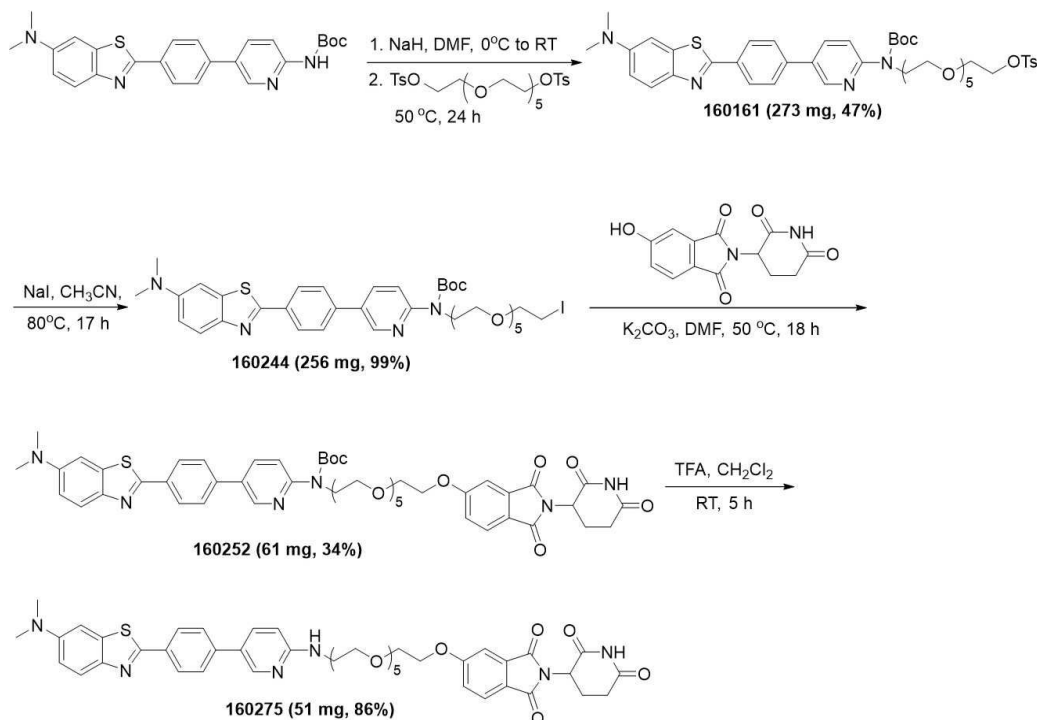
(C) **화합물 161181:** 0 °C에서 THF (3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (120 mg, 0.18 mmol) 용액에 NaH (9 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 2-브로모에타노에이트(bromoethanoate) (0.08 mL, 0.54 mmol)를 첨가하고 혼합물을 8 h 동안 50 °C에서 가열했다. 진공에 의해 용매를 제거했다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 2:3, R_f = 0.35)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-(2-메틸-프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트 (84 mg, 0.11 mmol, 60% 수

을)를 얻었다.

[0678] (D) 화합물 161218: tert-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시-카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄노에이트 (84 mg, 0.11 mmol) 및 DCM (2 mL) 중 TFA (0.12 mL, 1.61 mmol)의 혼합물을 23 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 용액으로 pH 1까지 산성화했다. 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산 (60 mg, 0.10 mmol, 89% 수율)을 얻었다.

[0679] (E) 화합물 161247: (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-하이드록시-피롤리딘-2-카르복사미드 (45 mg, 0.11 mmol), 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산 (60 mg, 0.10 mmol), DIPEA (0.03 mL, 0.14 mmol) 및 무수 DMF (3 mL) 중 HATU (73 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 18 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, NH 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 97:3, R_f = 0.48)로 농축 및 정제하여 rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-하이드록시-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄노일아미노]-3,3-디메틸-부타노일]피롤리딘-2-카르복사미드 (16 mg, 0.01 mmol, 14% 수율)를 얻었다.

[0680] **실시예 13: 화합물 160275의 합성**



[0681]

[0682] (A) 화합물 160161: 0 °C에서 DMF (1 mL) 중 NaH (81 mg, 2.02 mmol) 용액에 DMF (6 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-카바메이트 (300 mg, 0.67 mmol)를 첨가하고 30 분 동안 25 °C에서 교반하였다. DMF (3 mL) 중 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄노에이트 (794 mg, 1.34 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 2 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 퀀칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 3:97, R_f = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 오일로서 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄노에이트 (273 mg, 0.32 mmol, 47% 수율)를 얻었다.

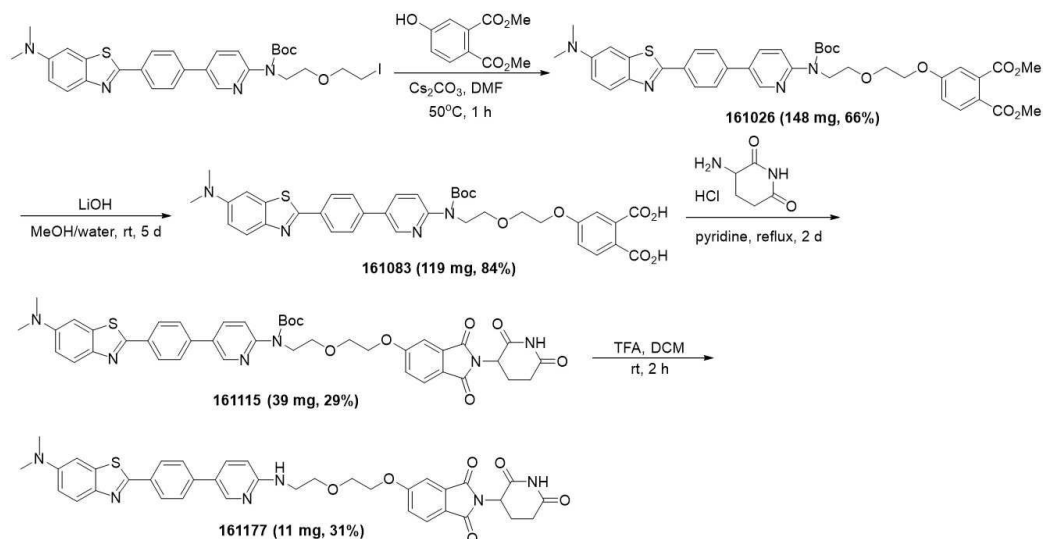
[0683] (B) 화합물 160244: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-

메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (270 mg, 0.31 mmol) 및 CH₃CN (5 mL) 중 NaI (56.18 mg, 0.37 mmol)의 혼합물을 19 h 동안 80 °C에서 가열했다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 추출했다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 농축 건조하여 오렌지 색 오일로서 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (256 mg, 0.31 mmol, 99.9% 수율)를 얻었다.

[0684] (C) 화합물 160252: 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온 (102 mg, 0.37 mmol), K₂CO₃ (77 mg, 0.56 mmol) 및 DMF (4 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (153 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 18 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고 물로 추출했다. 유기층을 수집하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (61 mg, 0.06 mmol, 34% 수율)를 얻었다.

[0685] (D) 화합물 160275: 0 °C에서 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-카바메이트 (61 mg, 0.06 mmol) 용액에 TFA (0.5 mL, 6.53 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 5 h 동안 RT에서 교반하였다. 용액을 0 °C에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, NH 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 99:1, R_f = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]-페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (51 mg, 0.05 mmol, 86% 수율)을 얻었다.

[0686] 실시예 14: 화합물 161177의 합성



[0687]

[0688] (A) 화합물 161026: 디메틸 4-하이드록시프탈레이트 (139 mg, 0.62 mmol), Cs₂CO₃ (303 mg, 0.93 mmol), DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]-페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (200 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 1 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.4)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 디메틸 4-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (148 mg, 0.20 mmol, 66%

수율)를 얻었다.

[0689]

(B) 화합물 161083: MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 디메틸 4-[2-[2-[[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (148 mg, 0.20 mmol) 용액에 LiOH (39 mg, 1.63 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 5일 동안 RT에서 교반하였다. 용액을 1 N HCl로 pH 4~5까지 산성화했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 추출하고 진공 건조하여 노란색 고체로서 4-[2-[2-[[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]프탈산(119 mg, 0.17 mmol, 84% 수율)을 얻었다.

[0690]

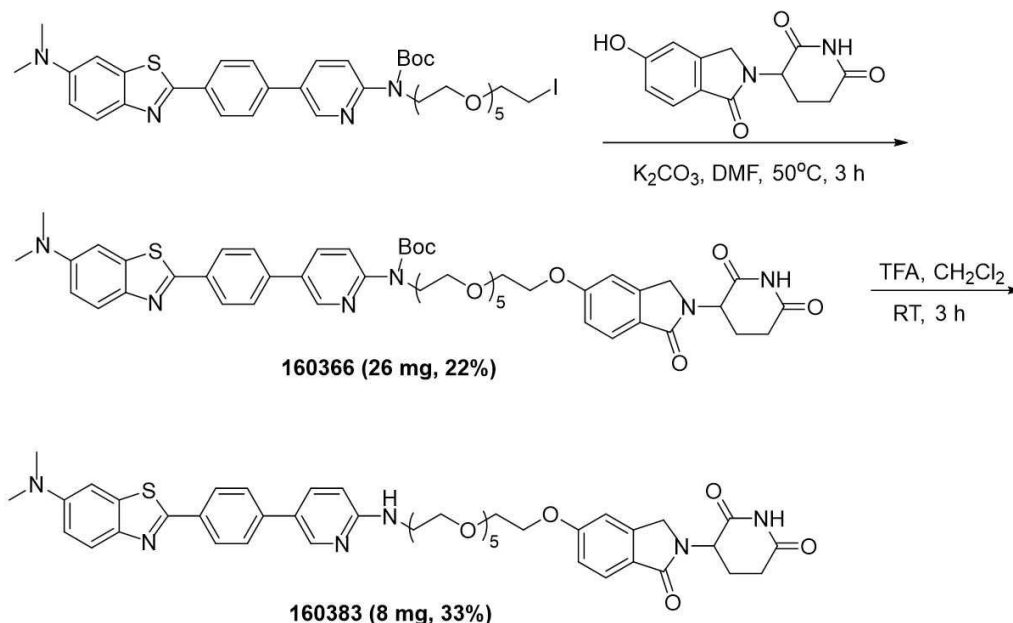
(C) 화합물 161115: 4-[2-[2-[[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]프탈산(119 mg, 0.17 mmol) 및 피리딘 (2 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (31 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 2일 동안 120 °C에서 가열했다. 혼합물을 농축 건조하고 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.3)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (39 mg, 0.05 mmol, 29% 수율)를 얻었다.

[0691]

(D) 화합물 161177: 0 °C에서 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (39 mg, 0.05 mmol) 용액에 TFA (1 mL, 13.06 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 2 h 동안 RT에서 교반하였다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:99, R_f = 0.1)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (11 mg, 0.02 mmol, 31% 수율)을 얻었다.

[0692]

실시예 15: 화합물 160383의 합성



[0693]

[0694]

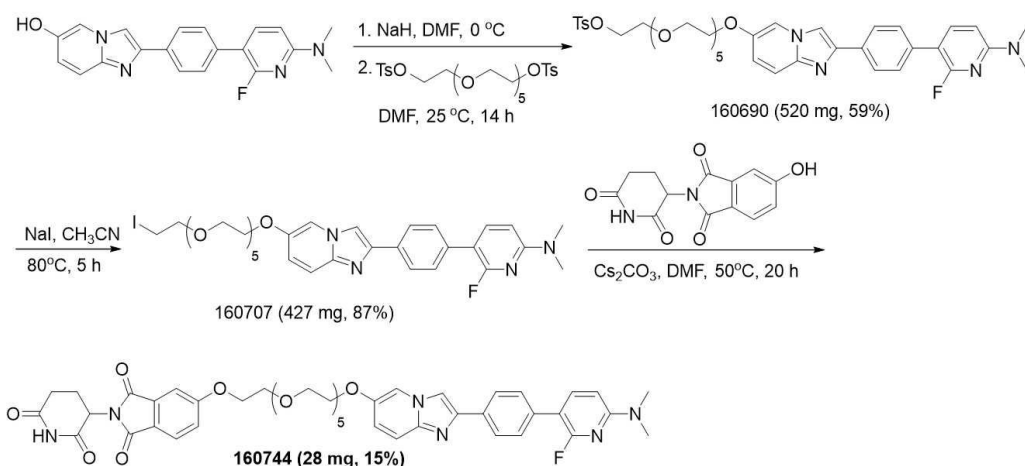
(A) 화합물 160366: 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 (63 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃ (51 mg, 0.37 mmol), 및 DMF (2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (100 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 웬칭하고, DCM (200 mL)으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (26 mg, 0.03 mmol, 22% 수율)를 얻었다.

[0695]

(B) 화합물 160383: 0 °C에서 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (26 mg, 0.03 mmol) 용액에 TFA (0.5 mL, 6.53 mmol)를 첨가하고 혼합물을 3 h 동안 RT에서 교반하였다. 용액을 0 °C에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시킨 다음 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 5:95, R_f = 0.2)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3-옥소-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (9 mg, 0.01 mmol, 33% 수율)을 얻었다.

[0696]

실시예 16: 화합물 160744의 합성



[0697]

[0698]

(A) 화합물 160690: 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 (400 mg, 1.15 mmol) 용액에 NaH (184 mg, 4.59 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 RT에서 교반하였다. 2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2 mL, 4.13 mmol)를 혼합물에 첨가하고 아르곤 하에 14 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척했다. 유기층을 수집하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 50:1, R_f = 0.29)로 농축 및 정제하여 연노란색 고체로서 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (520 mg, 0.68 mmol, 59% 수율)를 얻었다.

[0699]

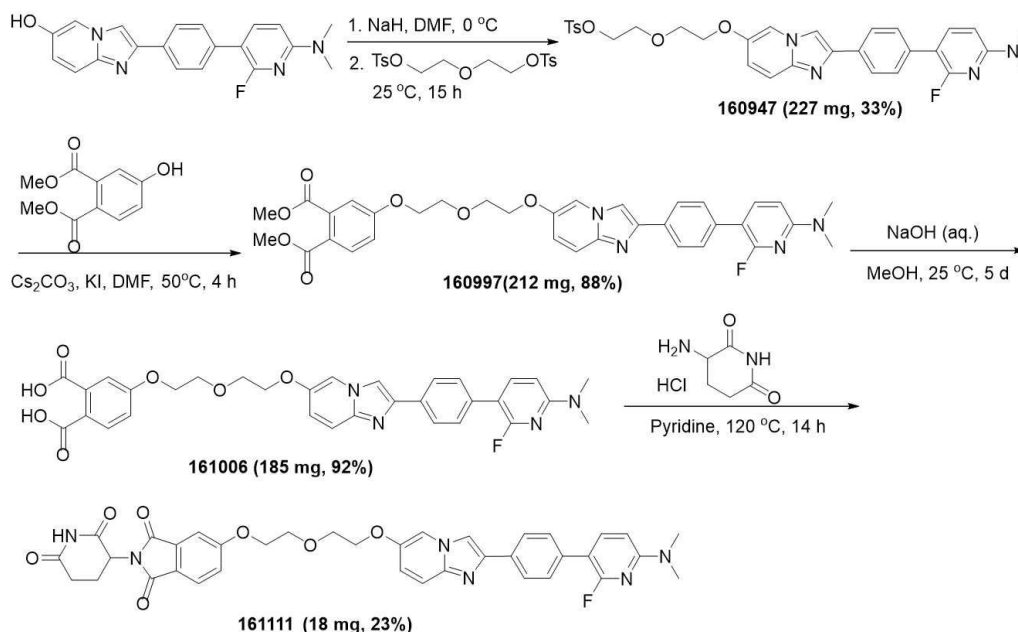
(B) 화합물 160707: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (520 mg, 0.68 mmol) 및 CH₃CN (6 mL) 중 NaI (122 mg, 0.81 mmol)의 혼합물을 5 h 동안 80 °C에서 가열했다. 혼합물에 물을 첨가하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 물 (20 mL) 및 브라인 (20 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:50, R_f = 0.39)로 농축 및 정제하여 연노란색 고체로서 6-플루오로-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민 (427 mg, 0.59 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

[0700]

(C) 화합물 160744: 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-하이드록시-이소인돌-1,3-디온 (114 mg, 0.41 mmol), Cs₂CO₃ (202 mg, 0.62 mmol) 및 DMF (3 mL) 중 6-플루오로-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-요오도에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]-3,8a-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]페닐]-N,N-디메틸-피리딘-2-아민 (150 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 20 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 킨칭하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집했다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.34)로 정제하여 갈색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (28 mg, 0.03 mmol, 15% 수율)을 얻었다.

[0701] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8, 2H), 7.87 (dd, J = 10.8, 8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 18H), 3.06 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H).

[0702] **실시예 17: 화합물 161111의 합성**



[0703]

[0704] (A) **화합물 160947**: 0 °C에서 건조 DMF (8 mL) 중 2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-올 (400 mg, 1.15 mmol) 용액에 NaH (0.14 g, 3.44 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 RT에서 교반하였다. 2-[2-(4-메틸-페닐)설포닐옥시에톡시]-에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.43 g, 3.44 mmol)를 혼합물에 첨가하고 16 h 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 1:5, R_f = 0.33)로 농축 및 정제하여 오렌지 색 고체로서 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (227 mg, 0.38 mmol, 33% 수율)를 얻었다.

[0705]

(B) **화합물 160997**: 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카르복실레이트 (161 mg, 0.77 mmol), Cs₂CO₃ (374.2 mg, 1.15 mmol), KI (6 mg, 0.04 mmol) 및 DMF (4 mL) 중 2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (226 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 4 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 오렌지 색 고체로서 디메틸 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]-페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (212 mg, 0.34 mmol, 88% 수율)를 얻었다.

[0706]

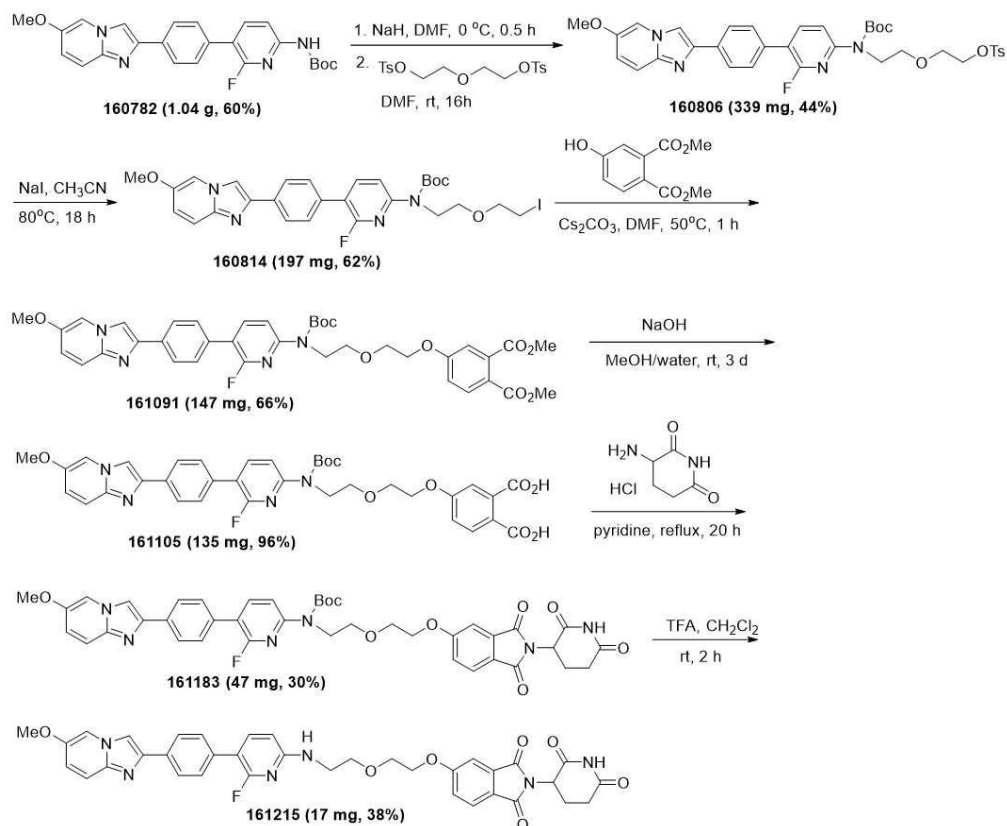
(C) **화합물 161006**: MeOH (2 mL) 중 디메틸 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (211 mg, 0.34 mmol) 용액에 물 (2 mL) 중 NaOH (443 mg, 11.08 mmol)를 첨가하고 5일 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 1 N HCl 용액으로 pH 1까지 산성화했다. 유기층을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]프탈산 (185 mg, 0.31 mmol, 92% 수율)을 얻었다.

[0707]

(D) **화합물 161111**: 4-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]프탈산 (67 mg, 0.11 mmol), 및 피리딘 (3 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (20 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 14 h 동안 120 °C에서 가열했다. 진공에 의해 용매를 제거했다. 잔여물을 DCM 중 재용해시키고 물을 첨가했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 칼럼 크로마토그래피

(MeOH:DCM = 1:100, Rf = 0.19)로 정제하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)-2-플루오로-피리딘-3-일]페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]옥시에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (18 mg, 0.02 mmol, 22% 수율)을 얻었다.

[0708]

실시예 18: 화합물 161215의 합성

[0709]

[0710]

(A) 화합물 160806: 0 °C에서 DMF (2 mL) 중 NaH (138 mg, 3.45 mmol) 용액에 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (500 mg, 1.15 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. DMF (3 mL) 중 2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (954 mg, 2.30 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 21 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 키텅칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 3:17, Rf = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 2-[2-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (339 mg, 0.50 mmol, 44% 수율)를 얻었다.

[0711]

(B) 화합물 160814: 2-[2-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (339 mg, 0.50 mmol) 및 MeCN (10 mL) 중 NaI (90 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 19 h 동안 80 °C에서 가열했다. 혼합물을 물에 첨가하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 1:9, Rf = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (197 mg, 0.31 mmol, 62% 수율)를 얻었다.

[0712]

(C) 화합물 161091: 디메틸 4-옥소벤젠-1,2-디카르복실레이트 (131 mg, 0.62 mmol), Cs₂CO₃ (305 mg, 0.93 mmol), 및 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오도에톡시)에틸]카바메이트 (197 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 1 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 키텅칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:hexane = 1:1, Rf = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 디메틸 4-[2-[2-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-

a) 피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (147 mg, 0.21 mmol, 66% 수율)를 얻었다.

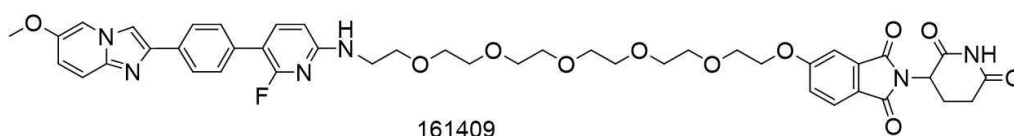
(D) 화합물 161105: MeOH (2 mL) 중 디메틸 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (147 mg, 0.21 mmol) 용액에 물 (2 mL) 중 NaOH (66 mg, 1.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 1N HCl 용액으로 pH 1까지 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 흰색 고체로서 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]-피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]프탈산 (135 mg, 0.20 mmol, 96% 수율)을 얻었다.

(E) **화합물 161183:** 4-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]-피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]프탈산(135 mg, 0.20 mmol) 및 피리딘 (2 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (49 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 20 h 동안 120 °C에서 가열했다. 혼합물을 농축 건조하고, NH 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:99, R_f = 0.1)로 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시]에톡시]에틸]-N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]-카바메이트 (47 mg, 0.06 mmol, 30% 수율)를 얻었다.

(F) 화합물 161215: 0 °C에서 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)이소인돌-5-일]옥시에톡시]에틸]-N-[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]-피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (47 mg, 0.06 mmol) 용액에 TFA (1 mL, 13 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, NH 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:99, R_f = 0.1)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서

2-[2,6-비스(옥소)피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[[6-플루오로-5-[4-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (17 mg, 0.02 mmol, 38% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 5H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 2).

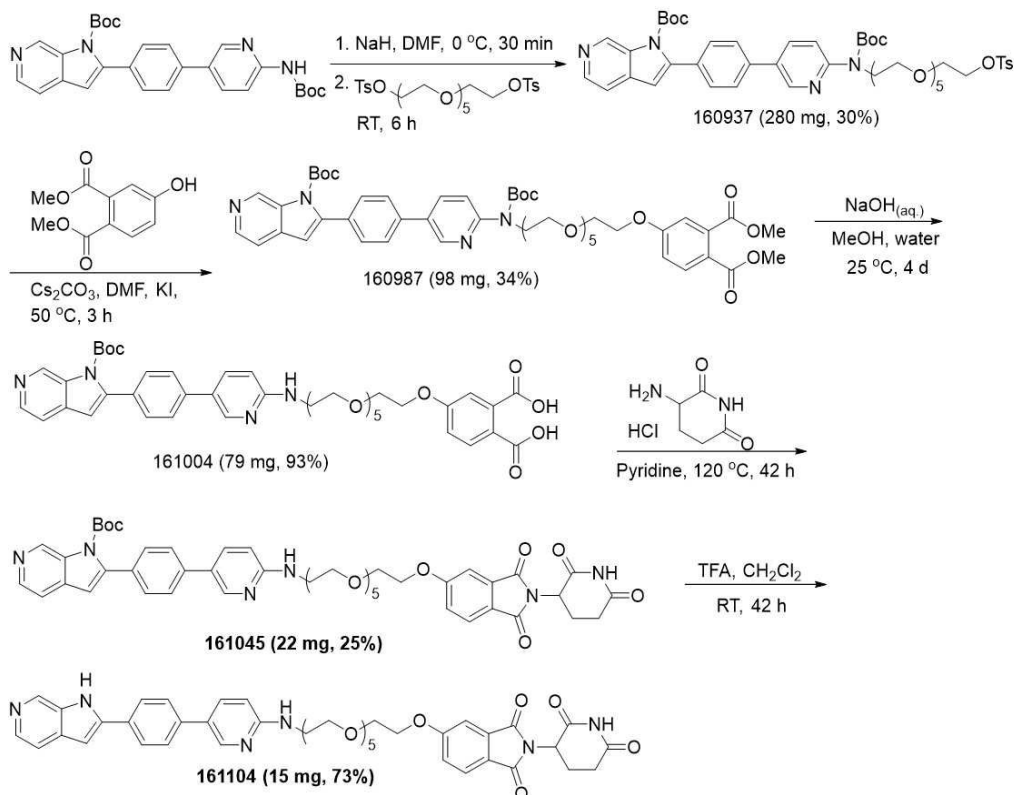
실시에 19: 화합물 161409의 합성



화합물 161409를 실시예 19와 유사한 방법에 따라 합성할 수 있었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.24–4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72–3.76 (m, 2H), 3.44–3.58 (m, 20H), 3.34–3.41 (m, 3H), 2.77–2.91 (m, 2H).

[0720] 실시예 20: 화합물 161104의 합성



[0721]

[0722]

(A) 화합물 160937: 0 °C에서 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸-벤젠설포네이트 (789 mg, 1.34 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 6 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 토크하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 1:4, R_f = 0.33)로 농축 및 정제하여 연노란색 오일로서 tert-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시-카르보닐]아미노]피리딘-3-일]-페닐]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (280 mg, 0.31 mmol, 30% 수율)를 얻었다.

[0723]

(B) 화합물 160987: 디메틸 4-하이드록시벤젠-1,2-디카르복실레이트 (130.05 mg, 0.62 mmol), Cs₂CO₃ (303 mg, 0.93 mmol), 및 DMF (3 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸페닐)설포닐옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸-[(2-메틸프로판-2-일)-옥시-카르보닐]아미노]피리딘-3-일]-페닐]-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (280 mg, 0.31 mmol)의 용액을 3 h 동안 50 °C에서 가열했다. 혼합물을 물로 토크하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집했다. 이어서, 고체를 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 4:1, R_f = 0.32)로 정제하여 연노란색 오일로서 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸프로판-2-일)-옥시-카르보닐]-[5-[4-[1-[2-(4-메틸프로판-2-일)-옥시-카르보닐]피롤로[2,3-c]-피리딘-2-일]-페닐]피리딘-2-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카르복실레이트 (98 mg, 0.10 mmol, 34% 수율)를 얻었다.

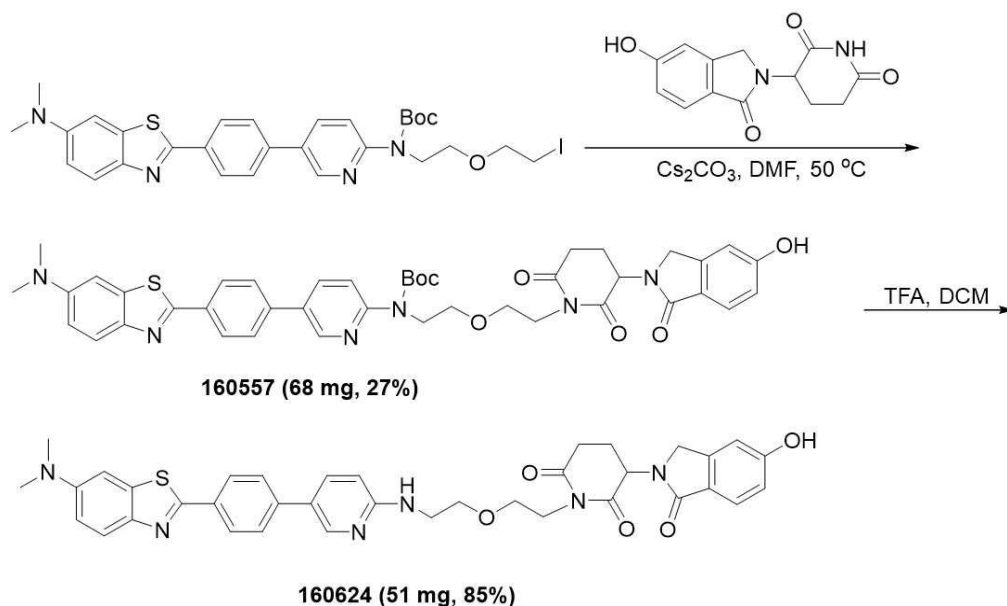
[0724]

(C) 화합물 161004: EtOH (5 mL) 중 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸-프로판-2-일)-옥시-카르보닐]-[5-[4-[1-[2-(4-메틸-프로판-2-일)-옥시-카르보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]-페닐]피리딘-2-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산 (98 mg, 0.10 mmol) 용액에 물 (5 mL) 중 NaOH (33 mg, 0.83 mmol)를 첨가하고 4일 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 DCM (10 mL)으로 희석하고 1 N HCl 용액으로 pH 1까지 산성화했다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 연노란색 고체로서 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-메틸-프로판-2-일)-옥시-카르보닐]-[5-[4-[1-[2-(4-메틸-프로판-2-일)-옥시-카르보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]-페닐]피리딘-2-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산 (79 mg, 0.10 mmol, 93% 수율)을 얻었다.

[0725] (D) 화합물 161045: 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[1-[(2-메틸-프로판-2-일)옥시]카르보닐]피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프탈산(79 mg, 0.10 mmol) 및 피리딘 (3 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 HCl (18 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 42 h 동안 120 °C에서 가열했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔여물을 DCM (10 mL) 중 재용해시키고, 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH: DCM = 1:19, R_f = 0.3)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)-이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸아미노]피리딘-3-일]-페닐]피롤로[2,3-c]-피리딘-1-카르복실레이트 (22 mg, 0.02 mmol, 25 % 수율)를 얻었다.

[0726] (E) 화합물 161104: DCM (3 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-1,3-비스(옥소)-이소인돌-5-일]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸-아미노]-피리딘-3-일]페닐]피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트 (22 mg, 0.02 mmol) 용액에 TFA (0.03 mL, 0.36 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 42 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃로 pH 8까지 중화시키고 DCM (10 mL)으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축 건조하여 노란색 고체로서 2-[2,6-비스(옥소)-피페리딘-3-일]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-(1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일]페닐]피리딘-2-일]-아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]이소인돌-1,3-디온 (15 mg, 0.02 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[0727] 실시예 21: 화합물 160624의 합성



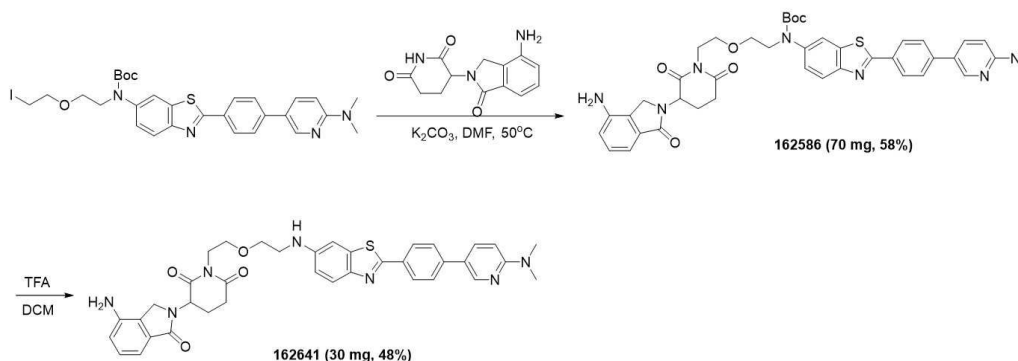
[0728]

[0729] 화합물 160557: 3-(6-옥시다닐-3-옥시다닐리덴-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 (169 mg, 0.65 mmol), Cs₂CO₃ (317 mg, 0.97 mmol), 및 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-(2-요오다닐에톡시)에틸]카바메이트 (209 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 1 h 동안 50°C에서 가열했다. 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (용매 구배 DCM 중 0%에서 3%의 MeOH, R_f = 0.2)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 (5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일)(2-(2-(3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-2,6-di옥소피페리딘-1-일)에톡시)에틸)카바메이트 (68 mg, 0.09 mmol, 27% 수율)를 얻었다.

[0730] 화합물 160624: 0°C에서 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐]피리딘-2-일)(2-(2-(3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-2,6-di옥소피페리딘-1-일)에톡시)에틸)카바메이트 (68 mg, 0.09 mmol) 용액에 TFA (1 mL, 13.06 mmol)를 첨가하고 6 h 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 0°C에서 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 용액을 DCM으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축

건조하여 노란색 고체로서 1-(2-(2-((5-(4-(6-(디메틸아미노)벤조[d]티아졸-2-일)페닐)피리딘-2-일)아미노)에톡시)에틸)-3-(5-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (51 mg, 0.07 mmol, 85% 수율)을 얻었다.

[0731] **실시예 22: 화합물 162641의 합성**

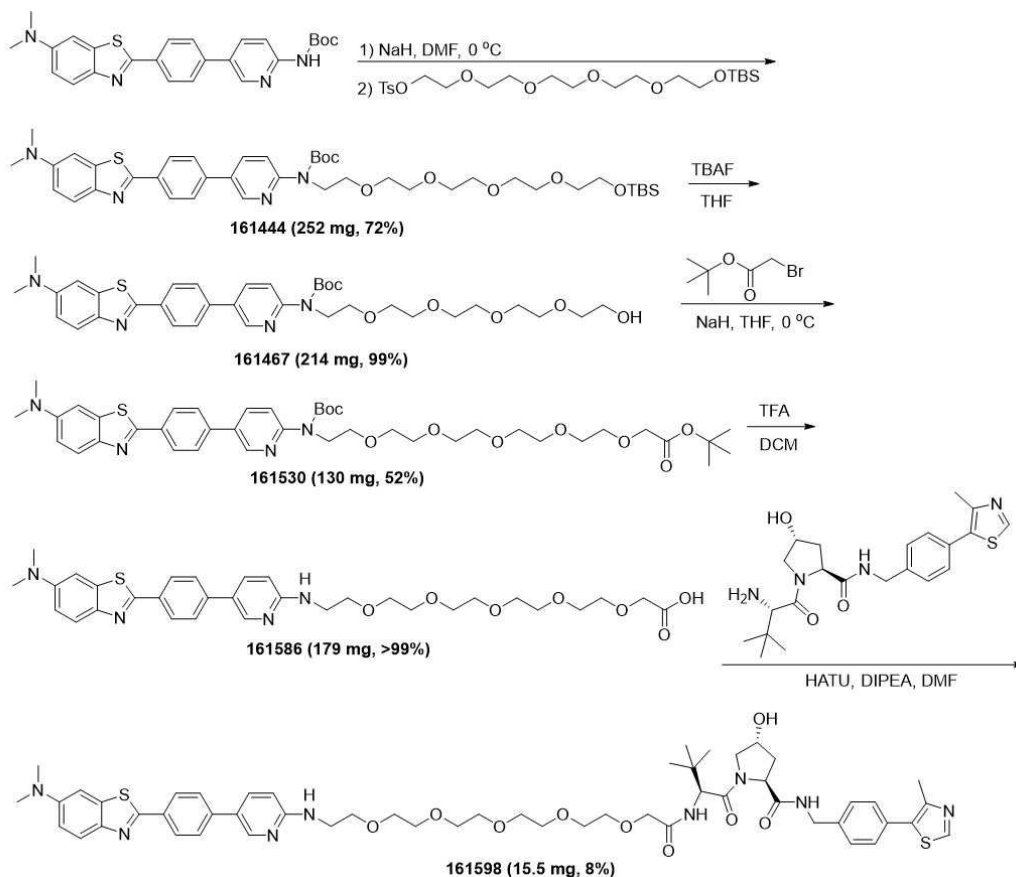


[0732]

[0733] **화합물 162586:** DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]-N-[2-(2-요오다닐에톡시)에틸]카바메이트 (100 mg, 0.16 mmol) 용액에 3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 (48 mg, 0.19 mmol) 및 K₂CO₃ (101 mg, 0.31 mmol)을 첨가하고 3 h 동안 80°C에서 가열했다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:20, R_f = 0.3)로 농축 내지 정제하여 노란색 고체로서 tert-부틸 N-[2-[2-[3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-1-일]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (70 mg, 0.09 mmol, 58% 수율)를 얻었다.

[0734] **화합물 162641:** DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-2,6-비스(옥시다닐리텐)피페리딘-1-일]에톡시]에틸]-N-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]카바메이트 (70 mg, 0.09 mmol) 용액에 TFA (0.1 mL, 1.35 mmol)를 첨가하고 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 8까지 중화시켰다. 잔여물을 DCM (20 mL) 및 물 (10 mL)에 녹였다. 유기층을 물 (10 mL) 및 브라인 (10 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 노란색 고체로서 3-(7-아자닐-3-옥시다닐리텐-1H-이소인돌-2-일)-1-[2-[2-[2-[4-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]페닐]-1,3-벤조티아졸-6-일]아미노]에톡시]에틸]피페리딘-2,6-디온 (30 mg, 0.04 mmol, 46% 수율)을 얻었다.

[0735] 실시예 23: 화합물 161598의 합성



[0736]

[0737] 화합물 161444: 0°C에서 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (200 mg, 0.45 mmol) 용액에 NaH (43 mg, 1.79 mmol)를 첨가하고 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물에 2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (681 mg, 1.34 mmol)를 첨가하고 24 h 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀀칭했다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:DCM = 7:3, R_f = 0.4)로 정제하여 노란색 오일로서 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (252 mg, 0.32 mmol, 72% 수율)를 얻었다.

[0738]

화합물 161467: THF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]-N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]카바메이트 (252 mg, 0.32 mmol) 용액에 TBAF (THF 중 1M, 1.94 mL, 1.94 mmol)을 첨가하고 19 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조하고 잔여물을 EtOAc (50 mL)에 녹였다. 혼합물을 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 이어서, 농축 건조하여 노란색 오일로서 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (214 mg, 0.32 mmol, 99% 수율)를 얻었다.

[0739]

화합물 161530: 0°C에서 tert-부틸 N-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-N-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에틸옥시)에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트 (214 mg, 0.32 mmol) 및 THF (3 mL) 중 tert-부틸 2-브로마에타노에이트 (0.14 mL, 0.96 mmol)의 혼합물에 NaH (19 mg, 0.80 mmol)를 첨가하고 42 h 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀀칭했다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 물 (50 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조하고 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:Hex = 1 : 1, R_f = 0.35)로 정제하여 노란색 오일로서 tert-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에

톡시]에타노에이트 (130 mg, 0.17 mmol, 52% 수율)를 얻었다.

[0740] 화합물 161586: DCM (2mL) 중 tert-부틸 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]카르보닐]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노에이트 (130 mg, 0.17 mmol) 용액에 TFA (0.38 mL, 4.99 mmol)를 첨가하고 22 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축 건조하여 오렌지 색 오일로서 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산 TFA 염 (179 mg, 0.29 mmol, >99% 수율)을 얻었다.

[0741] 화합물 161598: (2S,4R)-1-[(2S)-2-아자닐-3,3-디메틸-부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-옥시다닐-피롤리딘-2-카르복사미드 (79 mg, 0.18 mmol), 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에탄산 (104 mg, 0.17 mmol), DIPEA (0.04 mL, 0.25 mmol) 및 무수 DMF (3 mL) 중 HATU (127 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 18 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 DCM에 녹였고, 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 3:100, R_f = 0.32)로 농축 및 정제하여 노란색 고체로서 rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-4-옥시다닐-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(디메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-2-일]페닐]피리딘-2-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에타노일아미노]-3,3-디메틸-부타노일]피롤리딘-2-카르복사미드 (16 mg, 0.01 mmol, 8% 수율)를 얻었다.

[0742] 실시예 24: 시험관 내 형광-기반 제조함 타우 결합 검정

[0743] (A) 인간 타우의 발현 및 정제: 1 mM IPTG (Sangon Biotech, Cat. No A100487)를 사용하여 전장 2N4R 타우 발현 플라스미드로 형질전환된 박테리아 (BL21, Invitrogen, Cat. No C600003)에 의한 타우 생성을 유도했다. 3 시간 후에, 세포 펠렛(cell pellet)을 용해 완충액 (100 mM PIPES, 1 mM EGTA, 1 mM MgSO₄, pH 6.8)에 재현탁시키고 초음파 처리 후 원심분리(15,000 rpm, 15 분, 4 °C)하여 용해시켰다. 이어서, 상층액을 20분 동안 끓는 물 배쓰(bath)에 배치한 다음, 원심분리 (15,000 rpm, 15 분, 4°C)하였다. 상층액을 Q-Sepharose® Fast Flow 칼럼 (GE healthcare, Cat. No 17-0510-01) 상에 로딩하고, 통과 분획(flow-through fraction)을 SP-Sepharose® Fast Flow 칼럼 (GE healthcare, Cat. No 17-0729-01) 상에 로딩하고, 용출 완충액 (100 mM PIPES, 1 M NaCl, 1 mM EGTA, 1 mM MgSO₄, 0.2 M NaCl, pH 6.8)으로 타우 단백질을 용출했다. 타우-함유 용출액의 수집된 분획을 풀링(pooling)하고, 농축하고 HEPES 완충액 (25 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 100 mM NaCl, pH 7.2)에 대해 투석하고 사용할 때까지 소분획(small aliquot)으로 -80 °C에서 저장했다. 단백질 농도를 UV 흡수로 결정했다.

[0744] (B) 헤파린-유도 응집 타우 (aggregated tau; aTau)의 제조: 30 mM Tris-HCl, pH 7.5 완충액에서 제조된 2 μM의 타우를 24시간 동안 37 °C에서 15 μM 헤파린 (Sigma, Cat. No H3149)과 인큐베이팅했다.

[0745] (C) 화합물 형광 스펙트럼 스캐닝 검정: 화합물들을 100% DMSO 중 용해시키고, 40 nM aTau를 96 웰 플레이트 (Corning, Cat. No 3573)에서 1시간 동안 37 °C에서 2% DMSO 중 10 μM의 각 화합물들과 인큐베이팅했다. 마이크로플레이트 분광계 (EnSpire 2300, PerkinElmer)로 방출 및 여기를 스캐닝했다.

[0746] (D) 시험관 내 형광측정 aTau 결합 검정: 2 μM aTau를 30 mM Tris-HCl (pH 6.8)로 0.04 μM까지 희석한 다음, 1시간 동안 37 °C에서 96-웰 플레이트 (Corning, Cat. No 3573)에서 연속 희석된 화합물 (3배 연속 희석, 10 내지 0.00017 μM)과 인큐베이팅했다. APN-0729의 형광 강도 (여기/방출 = 370/500 nm)를 마이크로플레이트 분광계 (EnSpire 2300, PerkinElmer)로 판독했다. 하기 등식을 사용하여 화합물 K_d 값을 계산했다: $Y = \frac{B_{max} * X}{(Kd + X)}$, 이때, X는 화합물의 농도이고; Y는 (화합물 + aTau) - (화합물 + DMSO)의 형광 신호이고; B_{max}는 최대 신호이다. 결과는 하기 표 2에 나타난다.

표 2

[0747] PBB5와의 경쟁 검정

화합물	Ex/Em (nm)	Kd (μM)	PBB5 (μM)	Bmax (%)
159985	375/485	0.10	0.32	71
160219	375/480	0.11	0.15	69
160273	375/495	0.47	0.27	59
160313	370/500	0.08	0.22	64
160275	375/505	0.23	1.29	96

160703	390/500	0.10	1.00	= 100
160383	375/525	0.55	0.27	80
160624	380/500	0.12	0.55	= 100
160744	355/405	0.15	5.96	113
160570	350/520	0.36	2.26	= 100
160371	300/400	0.29	>10	= 100.0

[0748] (E) PBB5 경쟁 검정: 2 μ M의 aTau를 mM Tris-HCl (pH 6.8)로 0.12 μ M까지 희석한 다음, 1시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 96-웰 플레이트 (Corning, Cat. No 3573)에 0.1 μ M 2-(4-(2-(메틸아미노)피리딘-5-일)-1,3-부타디엔-1-일)벤조티아졸-6-올 (PBB5) 및 연속 희석된 화합물 (3배 연속 희석, 10 내지 0.00017 μ M)과 인큐베이팅했다. PBB5의 형광 강도 (여기/방출 = 530/690 nm)를 마이크로플레이트 분광계 (EnSpire 2300, PerkinElmer)로 판독했다. 하기 등식을 사용하여 경쟁 백분율을 계산했다: (Max - 화합물 단독의 웰)/(Max - Min)*100%, 이때, Max = (타우 + PBB5) 신호 - (완충액 + PBB5) 신호; Min = (완충액 + PBB5) 신호 - (완충액 + PBB5) 신호.

[0749] 하기 "4 매개변수 로지스틱 모델(4 Parameter Logistic Model) 또는 S자 용량-반응 모델(Sigmoidal Dose-Response Model)"을 사용하여 GraphPad Prism 소프트웨어로 각 화합물의 IC₅₀ 값을 계산했다:

[0750] $Y = \text{하단} + (\text{상단} - \text{하단}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{힐슬로프(HillSlope)}})$

[0751] 화합물들의 타우 결합 능력을 시험하기 위해, 본 발명자는 형광-기반 시험관 내 타우 결합 검정을 수행했다. 모든 화합물들은 PBB5와의 경쟁적 특성(competitive nature)뿐만 아니라 타우 결합 능력을 유지하였다.

[0752] 실시예 25: 세포-기반 타우 결합 검정

[0753] (A) 타우 시드(tau seed)의 공급원으로서 마우스 뇌 용해물 제조: 3개월령 WT 및 rTg4510 마우스를 경추 탈구로 희생시켰다. 두개골로부터 뇌를 빠르게 제거한 다음, 무게를 재고, 소뇌를 제거하고, 나머지 뇌를 얼음 상에서 중앙선을 따라 해부했다. 각 대뇌의 절반을 균질화 튜브(MP Biomedicals)에 배치하고 얼음 상에 두었다. Ice-cold 균질화 완충액을, 뇌 무게 대비 5배의 부피로 첨가했다. 균질액을 FastPrep-24TM 5G (MP biomedicals)에 의해 40초 동안 6 m/s 속도로 볼텍싱(vortexing)한 다음, 4 $^{\circ}$ C에서 15분 동안 13,000 x g로 원심분리(Eppendorf) 하였다. 뇌 용해물의 상층액을 새로운 마이크로퍼지 튜브(microfuge tube)에 옮기고 80 $^{\circ}$ C에서 저장했다.

[0754] 균질화 완충액은 HEK 세포에 약간의 독성을 일으키기 때문에, 뇌 용해물은 Tris-기반 완충액에서 PBS로 완충액 교환을 거쳤다. 뇌 용해물을 얼음 상에서 해동했다. 멸균 PBS를 2-ml 원심분리 필터 튜브 (10K 컷-오프(cut-off), Amicon) 내에 첨가한 다음, 4 $^{\circ}$ C에서 2분 동안 4500 X g로 원심분리하여 튜브를 세정했다. 해동된 용해물을 필터 튜브 내에 첨가하고, 멸균 1X PBS 2 mL로 채웠다. 튜브를 4 $^{\circ}$ C에서 60분 동안 4500 X g로 원심분리했다. PBS 세척 단계를 반복했다. 원심분리 단계 후에, 원심분리된 튜브 바닥에서 300 μ L의 상층액을 수집하여 얼음 상에 두었다. 나머지 상층액에 반복하여 완충액을 채우고 다시 20분 동안 원심분리했다. 제2 수집된 상층액을 이전의 상층액과 합했다. 단백질 농도는 브래드퍼드 검정(Bradford assay) (Bio-Red)에 의해 측정되었다. 마우스 뇌 용해물 교환 완충액을 멸균 1X PBS 로 3 mg/mL까지 희석하였고, 마이크로퍼지 튜브에서 90 및 180 μ L로 분취(aliquot)하고 -80 $^{\circ}$ C에서 저장했다.

[0755] (B) 세포 배양: 타우 RD(LM)-eGFP HEK293 세포를 2종류의 배양 배지에 배양했다. 세포 유지를 위해, 세포를 10% FBS (Gibco), 1% PS (Gibco) 및 6 μ g/mL 퓨로마이신(puromycin) (Gibco)이 보충된 DMEM/F-12 (Gibco)에서 배양했고 6 웰 플레이트 (Greiner)에 1×10^6 세포/웰로 플레이팅했다. 세포를 주 2회 계대 배양(sub-culture)했다. 타우 결합 테스트를 위해, 세포를 1.25% FBS, 1% PS 및 6 μ g/mL 퓨로마이신 (결합 배지)이 보충된 DMEM/F-12에 배양했고 폴리-D-라이신(BD Biosciences)으로 사전-코팅된 96 웰 플레이트에 1.5×10^4 세포/웰로 플레이팅했다.

[0756] (C) 화합물 처리: 동결된 마우스 뇌 용해물을 얼음 상에서 해동하고 1X PBS로 1 μ g/ μ L까지 희석했다. 희석된 뇌 용해물 또는 1X PBS를 24시간 동안 배양된 세포를 함유하는 96-웰 플레이트의 웰 각각에 첨가했다. 인큐베이션 24시간 후에, 배양 배지를 새로운 결합 배지로 교체했다. 타우 시딩 후 3일차에, 10 mM의 화합물 스톱 용액을 새로운 결합 배지에서 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.8 nM로부터 아래로 2배 연속 희석했고 모든 웰에 대해 0.1%로 유지했다. 이어서, 96-웰 플레이트 내 배지를 다양한 농도의 화합물을 함유하는 배지로 교체했다. 플레이트를 2시간 동안 인큐베이터에 다시 배치하고, 배지를 8% NucRed 647 (Thermo Fisher)를 함유

하는 결합 배지로 교체하여 30분 동안 핵을 염색했다. 세포를 RT에서 20분 동안 4% PFA (Electron Microscopy Sciences)로 고정한다 다음, 이미지 획득을 위해 1X PBS로 교체했다.

[0757] (D) 이미지 획득 및 분석: 모든 이미지를 20X 대물 렌즈를 사용하여 ImageXpress Micro Confocal (Molecular devices)로 촬영했고, 여기/방출 설정은 APN-0729, 타우-eGFP & 핵 각각에 대해 DAPI, FITC20 & Cy5 채널로 정의되었다. MetaXpress 소프트웨어 (Molecular devices)의 맞춤형 모듈을 사용하여 타우 결합 분석을 위해 모든 이미지를 처리했다. 모듈은 하기를 측정할 수 있다: (1) 총 세포수 (=핵 수); (2) 타우 응집체 수; (3) 타우 양성 세포수; (4) 타우 응집체 평균 면적; (5) 타우 및 화합물 2중-양성 응집체 수; (6) 타우 및 화합물 이중-양성 세포수; (7) 타우 응집체에서 평균 강도; (8) 타우 응집체에서 타우 및 화합물 이중-양성 면적.

[0758] **실시예 26: 타우 분해 검정**

[0759] (A). 타우 봉입체(Tau inclusion) 형성의 세포-기반 모델: 상기 실시예 26에 기재된 바와 같이 제조한 타우 시드의 공급원으로서 6개월령 rTg4510 마우스 뇌 용해물을 사용했다. P301L-타우-FL-GFP HEK293 세포는 GFP 태그를 갖고 P301L 돌연변이를 보유하는 전장 인간 타우 T40 (2N4R) (P301L-타우-FL-GFP)을 발현하는 HEK293 세포를 나타낸다. 1×10^6 의 P301L-타우-FL-GFP HEK293 세포를 24시간 동안 10% 소 태아 혈청 (FBS) (Gibco), 1% 페니실린-스트렙토마이신 (Gibco) 및 0.5 mg/ml 제니티신 (Thermo Fisher Scientific)이 보충된 DMEM/F-12 (Gibco) 함유 배양 배지 중에 6-웰 플레이트 상에서 배양하여 70-90%의 밀집(confluency)에 도달했으며, 이는 세포가 형질감염될 준비가 되었음을 나타낸다. 50 μ g의 6개월령 rTg4510 마우스 뇌 용해물을 400 μ L의 무혈청 배지에 희석하고 400 μ L의 무혈청 배지에 희석된 16 μ L의 lipofectamine 3000 시약 (Thermo Fisher Scientific)과 함께 혼합했다. rTg4510 뇌 용해물 및 lipofectamine 3000의 용액 혼합물을 25분 동안 실온에서 인큐베이팅했다. 배양 배지를 제거한 다음, rTg4510 뇌 용해물 및 lipofectamine 3000의 용액 혼합물을 형질감염을 위한 세포에 첨가했다. 용액 혼합물을 5시간 동안 실온에서 인큐베이팅한 다음, 10% 소 태아 혈청 (FBS)로 배지를 교체했다. 2일간의 인큐베이션 후에, 타우 응집체 (타우 스팟(Tau spots))가 유도되었고 상기 실시예 52에 기재된 바와 같이 ImageXpress Micro Confocal 고효율 이미징 시스템 (Molecular Devices)에 의해 이미지를 획득했다. 응집된 타우의 분석을 위해 MetaXpress 소프트웨어 (Molecular Devices)의 2개의 맞춤형 모듈로 분석을 수행했다. 출력물은 세포수, 타우 스팟의 수, 타우 스팟의 평균 강도, 및 타우 스팟의 평균 크기를 포함한다.

[0760] (B). 화합물 처리: 상기 단계 (A)에 기재된 바와 같이 제조한, 타우 응집체를 포함하는 100 μ L의 3×10^4 세포를 폴리-D-라이신 (BD Biosciences)으로 코팅된 96-웰 플레이트 상에 플레이팅했다. 테스트할 화합물을 0.1% DMSO 함유 배양 배지 중 용해시켰다. 1, 0.2 및 0.04 μ M의 각 테스트 화합물들을 타우 응집체를 포함하는 세포에 첨가하고 24시간 동안 37 °C에서 인큐베이팅했다. 이후에, 배양 배지를 제거하고, PBS 용액으로 세포를 세척한 다음, 4 °C에서 1시간 동안 30 μ L의 용해 완충액 (0.3% Triton X-100 및 400 mM NaCl 함유 PBS)을 사용하여 용해시켰고, 이어서, 세포 용해물을 400 mM NaCl 함유 PBS 170 μ L로 희석했다. 세포 용해물을 0.45 μ M 필터 플레이트 (Pall)로 여과하고 타우 응집 검정에 적용했다.

[0761] (C). 대조군 세포 용해물: 대조군 세포 용해물을 시딩되지 않은(non-seeded) 세포로부터 수집했다.

[0762] (D). ELISA-기반 타우 응집 검정: 항-타우 APNmAb005를 포획 및 검출 항체로 사용하여 완충된 용액 또는 세포 용해물에서 비정상적인 타우 응집체를 검출하도록 타우 응집 검정을 위한 APNmAb005 ELISA 키트를 설계 및 개발하였다. 이 항체는 포유동물 세포에 축적되는 인간 타우 응집체에 결합하는 고도로 특이적인 항체이다. APNmAb005는 2020년 8월 5일 출원된 PCT 특허 출원 번호 제PCT/IB2020/057415호에 인용되어 있으며, 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0763] 100 mM 탄산나트륨 완충액(pH 9.6) 중 APNmAb005 0.15 μ g을 밤새 4 °C에서 고결합성 폴리스티렌 96-웰 마이크로플레이트 (Greiner Bio-One) 상에 코팅했다. 마이크로플레이트를 PBS로 세척한 다음, 2시간 동안 실온에서 Intercept (PBS) 차단 완충액 (LI-COR)을 처리했다. 이후에, 마이크로플레이트를 PBS로 세척한 다음, 상기 단계 (C)에 기재된 바와 같이 화합물 처리한 세포 용해물을 제조했고, 마이크로플레이트의 각 웰에 첨가하고 2시간 동안 실온에서 인큐베이팅했다. 마이크로플레이트를 PBS로 세척한 다음, 3시간 동안 HRP-접합된 2차 항체 APNmAb005와 인큐베이팅했다. HRP 접합 키트 (Abcam, ab102890)를 사용하여 HRP-접합된 2차 항체 APNmAb005를 제조했다. 이어서, 마이크로플레이트를 PBS로 세척하고 실온에서 100 μ L의 홀스래디시 퍼옥시다제 (horseradish peroxidase; HRP)와 인큐베이팅했다. 20분간의 인큐베이션 후에, 100 μ L의 정지 용액 (Cell Signaling Technology)을 첨가하여 반응을 종결했다. EnVision 마이크로플레이트 판독기 (PerkinElmer)를 사용

하여 450 nm에서의 광학 밀도 (O.D.)를 측정했다.

[0764] 도 1은 APNmAb005 ELISA 검정에 의해 측정된 타우 응집체의 분해를 나타낸다. 화합물 162842 처리시, 비히클과 비교해 광학 밀도 (O.D.) 450 값이 20% 감소하여, 타우 응집체의 감소를 나타냈다.

[0765] 타우 분해 검정에서 화합물들의 일부 구현예들을 평가하였다. 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3

화합물	활성
170350	+
160219	-
160313	-
160744	+
171177	-
161215	+
161409	+
160273	-
159985	-
162640	+
177031	-
162842	++
177038	-
174251	-
162903	+
160939	-
163123	+
160383	-
163365	+

[0767] 참고:

[0768] "++"는 1 μ M의 화합물 처리시 타우 응집체의 >20% 감소를 나타낸다

[0769] "+"는 1 μ M의 화합물 처리시 타우 응집체의 10% 내지 20%의 감소를 나타낸다

[0770] "-"는 1 μ M의 화합물 처리시 타우 응집체의 < 10% 감소를 나타낸다

[0771] 실시예 27: 생체 내 약동학 연구

[0772] 본 개시의 화합물들이 혈액 뇌 장벽 (BBB)를 통과할 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 혈장 및 뇌 조직의 약동학 연구에서 실시예 화합물 160313을 마우스에 투여했다 (1 mg/kg, 정맥 내).

[0773] 동물 사육(Animal Husbandry): 환기 15회/시간, 조명 12 시간/일, 온도 20 $^{\circ}$ C 내지 24 $^{\circ}$ C 및 습도 40% 내지 70%의 동물실(animal room) 환경에서 마우스를 수용했다. 본 연구를 시작하기전에 연구실을 소독하고 세척했으며 연구 수행 동안 각각의 투여 또는 샘플링 후에 실험 영역(operation area)를 세척했다. 본 연구 동안 모든 동물들이 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 동물들은 Certified Rodent Diet 및 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 식단의 영양 조성 및 오염 물질의 수준, 및 물의 불순물 및 오염 물질은 제3 기관에 의해 모니터링되었다. 동물들의 건강 상태는 승인된 동물 사육 절차에 따라 평가되었고 실험용으로 적합한 것으로 간주되었다.

[0774] 샘플 수집 & 처리: 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 hr에 이소플루란(isoflurane)으로 마취 하에 안면 천자(facial puncture) 또는 심장 천자(cardiac puncture)를 통해 동물들로부터 대략 110 μ L의 전혈을 에틸렌디아민테트라에세테이트 칼륨(K_2 EDTA)을 함유하는 테스트 튜브 내 수집했다. 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 브라이언 샘플들(Brian samples)을 수집했다. 뇌 수집 전에 심장 천자를 통해 사전-냉각 식염수로 관류시켰다. 혈액 샘플을 5분 동안 4 $^{\circ}$ C에서 2000g로 원심분리하고 상층액을 새로운 튜브에 옮겨 혈장 샘플을 얻었다. 모든 혈장 및 뇌 샘플들을 분석할 때까지 대략 70 $^{\circ}$ C에서 저장했다.

[0775] 생체시료 분석법 개발(Bioanalytical Method Development): 혈장 및 뇌 샘플 내 화합물의 농도를 탠덤 질량 분

석법(LC-MS/MS) 기반의 방법으로 액체 크로마토그래피를 사용하여 결정했다.

[0776] 결과: PK 매개변수는 표 4에 요약되어 있다. 화합물 160313는 짧은 시간에 BBB를 투과할 수 있었다. 뇌/혈장 비는 약 0.31이었다.

표 4

[0777] 화합물 160313의 생체 내 약동학적 프로파일

	혈장	뇌
AUC _{last} (hr*ng/mL)	379	117
T _{1/2} (h)	0.46	1.03
C _{max} (ng/mL)	-	111
T _{max} (h)	-	0.25

도면

도면1

