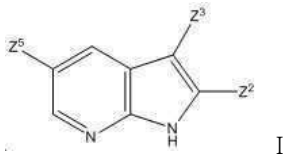
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0086247 (43) 공개일자 2018년07월30일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01)  <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01)  <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)  <i>A61P 35/02</i> (2006.01) <i>C07D 491/107</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류  <i>C07D 471/04</i> (2013.01)  <i>A61K 31/437</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7018381  (22) 출원일자(국제) 2018년12월06일  심사청구일자 없음  (85) 번역문제출일자 2018년06월28일  (86) 국제출원번호 PCT/US2016/065179  (87) 국제공개번호 WO 2017/100201  국제공개일자 2017년06월15일  (30) 우선권주장  62/264,180 2015년12월07일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인  <b>플렉시콘 인코퍼레이티드</b>  미국 94710 캘리포니아 버클리 볼리바 드라이브 91</p> <p>(72) 발명자  <b>우, 구오시안</b>  미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내  <b>우, 제프리</b>  미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내  (뒷면에 계속)  (74) 대리인  <b>양영준, 김영</b></p>

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **키나제 조절을 위한 화합물 및 방법과 이들에 대한 징후**

### (57) 요약

하기 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체, 이들의 조성물, 및 이들의 용도가 개시된다:



식 중,  $Z^2$ ,  $Z^3$  및  $Z^5$ 는 본 명세서에서 기재된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/444* (2013.01)

*A61K 31/4545* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61P 35/02* (2018.01)

*C07D 491/107* (2013.01)

(72) 발명자

**찬, 카트리나**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**동, 켄**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**에워, 토드**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**이브라힘, 프라바 엔.**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**린, 잭**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**스페바크, 웨인**

미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

**장, 잉**

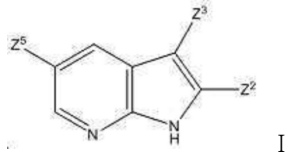
미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브  
91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중 수소화된 유사체:



식 중,

$Z^2$ 는  $R^b$ 로 선택적으로 치환된 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴이되, 각각의 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의  $R^1$ 기로 선택적으로 치환되고;

$Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;

$Z^5$ 는 -Cy-L이고;

Cy는 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, Cy는 1 내지 2개의  $R^a$ 기로 선택적으로 치환되고;

L은:

-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (식 중,

$R^3$ 은 수소, 또는 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고

$R^4$ 는 알콕시, 하이드록시알킬렌, 시아노, 시아노알킬렌, 또는 아미노카보닐알킬이되,  $R^4$ 는 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환되고;

또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하되, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티 중 1 내지 2개의 탄소 원자는 1 내지 2개의 G기로 치환됨); 또는

- $C_{1-3}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -N(H)-헤테로사이클로알킬, -C(O)-사이클로알킬, 또는 -O-헤테로사이클로알킬(이들 각각은 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환됨); 또는

-C(O)-N(H)-O-R<sup>5</sup> 또는 -NH-C(O)-R<sup>c</sup> (식 중,

$R^5$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는 사이클로알킬이고; 그리고

$R^c$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬임); 또는

-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 또는 -N(H)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (식 중,

$R^6$ 은 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰닐, 사이클로알킬아미노, 또는 사이클로알킬이되, 각각의 상기  $C_{1-6}$ 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰닐, 사이클로알킬아미노, 및 사이클로알킬은 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환되고,

$R^7$ 은 수소 또는 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;

또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하되, 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티의 1 내지 2개의 탄소원자는 1 내지 2개의 G기로 치환됨); 또는

1 내지 3개의 G기로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

$R^1$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬,  $-C(O)$ -사이클로알킬,  $-C(O)$ 알킬, 시아노, 시아노알킬, 시아노사이클로알킬, 시아노사이클로알킬알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 할로, 할로알킬, 옥소, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬설포닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설포닐아미노알킬, 1 내지 2개의  $R^a$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)O$ -알킬, 1 내지 2개의  $R^d$ 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 1 내지 2개의  $R^e$ 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 G는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-6}$ 할로알킬, 할로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미노알킬,  $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-아미노,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬, 옥소,  $-N(H)-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-N(H)-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬아미노, 알콕시, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

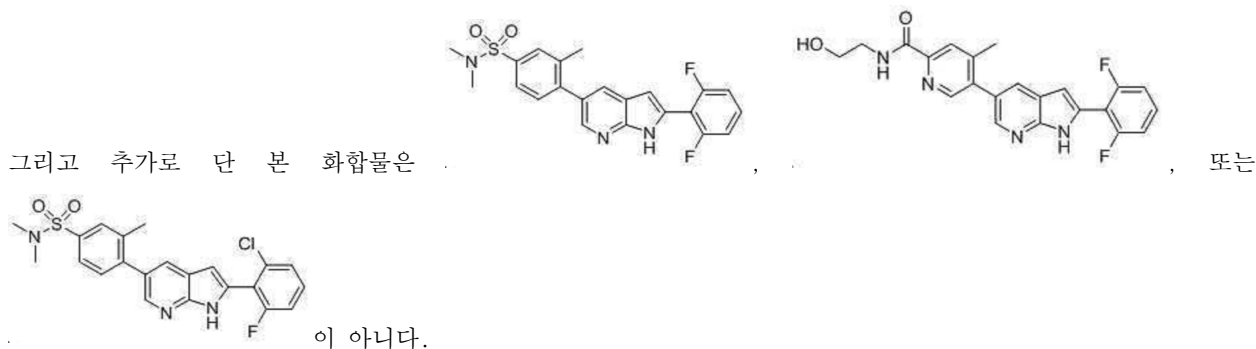
각각의  $R^a$ 는 독립적으로 알킬, 옥소, 할로, 또는 하이드록시이고;

$R^b$ 는 할로,  $C_3-C_6$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시이고;

각각의  $R^d$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 옥소, 알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 알킬카보닐, 하이드록시알킬, 또는 하이드록시이고; 그리고

각각의  $R^e$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 또는 하이드록시이고;

단, G가 사이클로알킬일 때,  $Z^2$ 는  $C_3-C_6$ 사이클로알킬,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 알킬이고;



## 청구항 2

제1항에 있어서,

$Z^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_3-C_6$ 사이클로알킬, 아릴,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시알킬렌으로 선택적으로 치환된 에틸렌이거나; 또는

$Z^2$ 는 페닐, 사이클로헥사닐, 사이클로헥세닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피롤릴, 디



하이드로피롤릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로피라디닐, 테트라하이드로피리딜, 디하이드로티오피라닐, 디하이드로티오피라닐 옥사이드, 디하이드로티오피라닐 디옥사이드이되, 각각의  $Z^2$ 는 1 내지 2개의  $R^1$ 기로 선택적으로 치환되고;

$Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;

Cy는 페닐, 1H-인다졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소인돌리닐, 또는 티오펜일이되, Cy는 1 내지 2개의  $R^a$ 기로 선택적으로 치환되고;

L은

$-C(O)NR^3R^4$  (식 중,

$R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^4$ 는 1 내지 3개의 G기로 선택적으로 치환된 시아노 또는 시아노- $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1 내지 2개의 G기로 치환된 4-6 원 헤테로사이클로알킬 모이어터를 형성함); 또는

$-C(O)-N(H)-O-R^5$  (식 중,

$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬임); 또는

$-SO_2-NR^6R^7$ ,  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ , 및  $-N(H)-SO_2-NR^6R^7$ , 식 중,

$R^6$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{3-6}$ 사이클로알킬이고;

$R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1 내지 2개의 G기로 치환된 헤테로사이클로알킬 모이어터를 형성함);

1 내지 2개의 G기로 치환된 헤테로사이클로알킬,  $C_{1-3}$ 알킬-헤테로사이클로알킬,  $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬,  $-N(H)$ -헤테로사이클로알킬, 또는  $-O$ -헤테로사이클로알킬이고;

$R^1$ 은 수소, 사이클로알킬,  $-C(O)$ -사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 할로, 할로알킬, 옥소, 페닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR^6R^7$ ,  $-C(O)O$ -알킬, 또는 1 내지 2개의  $R^e$ 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 G는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 아미노,  $-NH-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $-(C_{1-6}알킬렌)-N(H)-C_{1-6}알킬$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}알킬$ ,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}알킬$ ,  $-N(H)-C(O)-C_{1-6}알킬$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-N(H)-C(O)-O-C_{1-6}알킬$ ,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}알킬$ ,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}알킬$ ,  $-S(O)_2-C_{1-6}알킬$ ,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-N(H)-C_{3-6}사이클로알킬$ ,  $C_{1-6}알$ 콕시, 5-6 원 헤테로사이클로알킬 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 단, G가  $C_{3-6}$ 사이클로알킬일 때,  $Z^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-C_{1-6}알킬-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시알킬렌으로 선택적으로 치환되고; 그리고

각각의  $R^a$ 는 독립적으로 옥소, 할로 또는 하이드록시인, 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L은  $-SO_2-NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-C(O)-N(H)-O-R^5$ ,  $-N(H)-SO_2-NR^6R^7$ , 또는

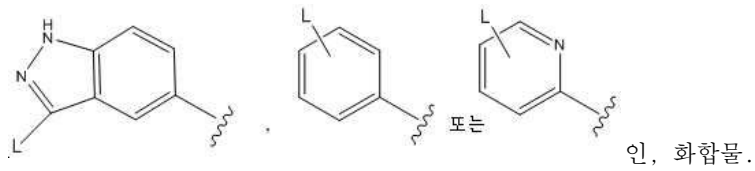
$-N(H)C(O)NR^6R^7$  인, 화합물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, L은  $-C(O)NR^3R^4$ 인, 화합물.

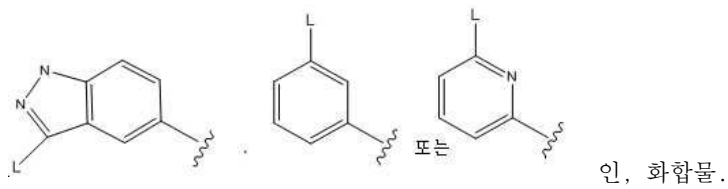
#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $Z^5$ 는,



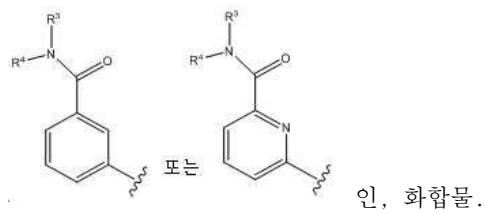
#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $Z^5$ 는,



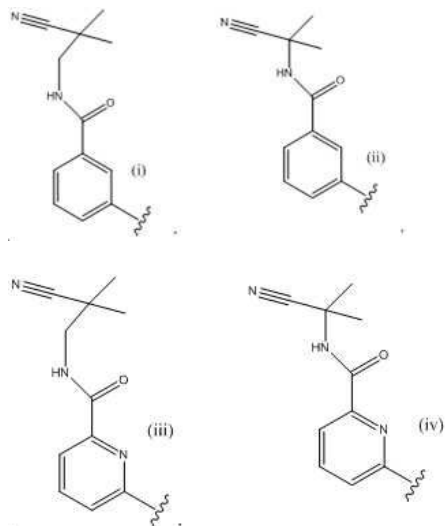
#### 청구항 7

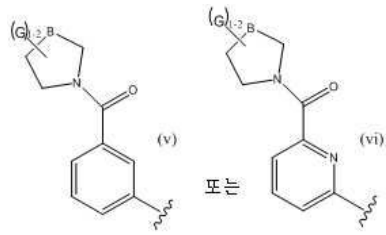
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $Z^5$ 는,



#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $Z^5$ 는,



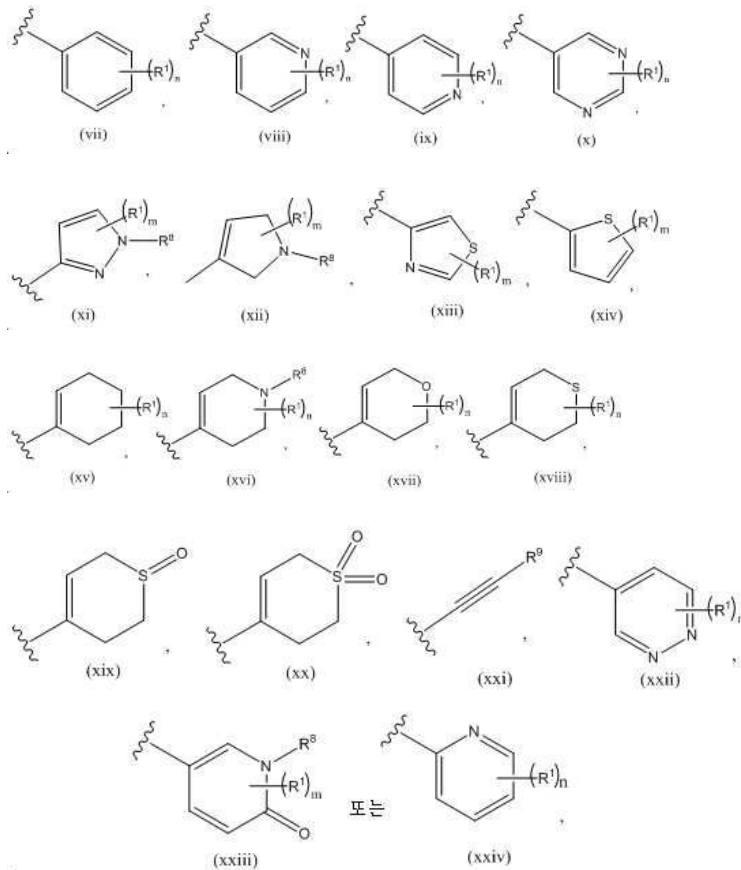


이 되,

식 중, B는 결합, 메틸렌 또는 에틸렌인, 화합물.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Z<sup>2</sup>는,



이고,

식 중,

m은 0 내지 2이고;

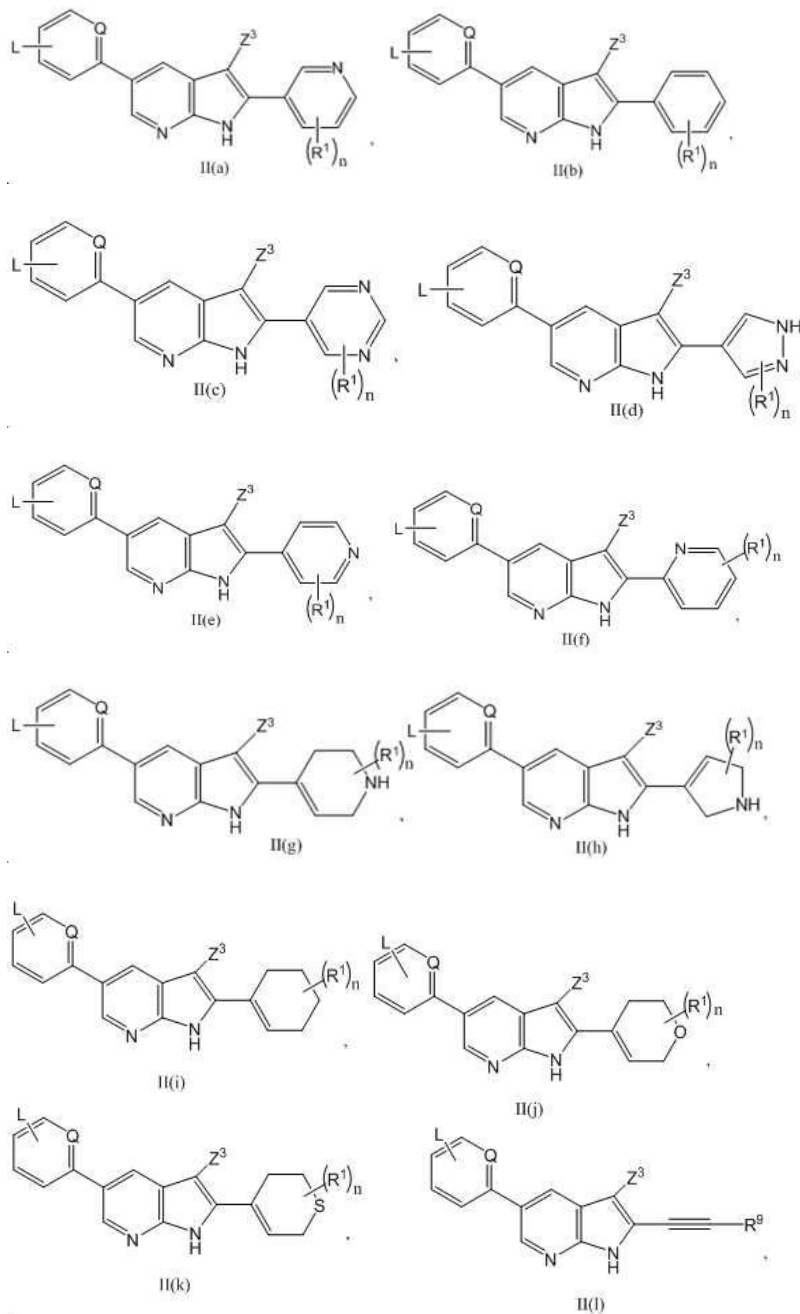
n은 0 내지 3이고;

R<sup>8</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -C(O)C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 5-6 원 헤테로 사이클로알킬-C<sub>1-6</sub>알킬 또는 C<sub>1-6</sub>할로알킬이고; 그리고

R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 아릴, -C<sub>1-6</sub>알킬렌-NR<sup>6,7</sup>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub>알킬렌 또는 하이드록시인, 화합물.

### 청구항 10

제1항 내지 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 식 중 하나를 갖거나 또는 하기 식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체인, 화합물:



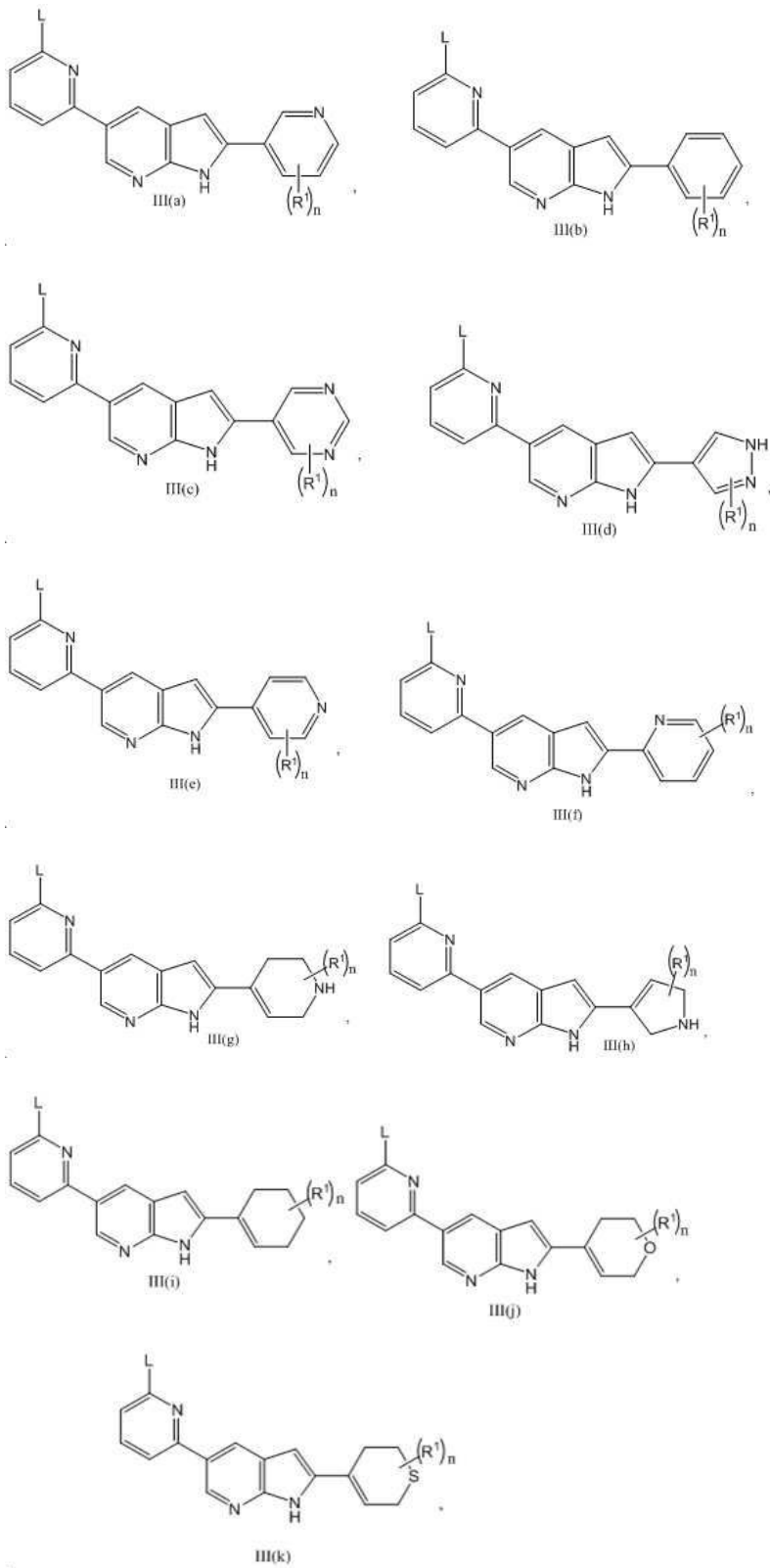
식 중,

Q는 N 또는 CH이고; 및

n은 0 내지 2이다.

### 청구항 11

제1항 내지 제6항 또는 제9항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 식 중 하나를 갖거나, 또는 하기 식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체인, 화합물:



식 중,

$n$ 은 0 내지 2이고;

$L$ 은  $-C(O)NR^3R^4$ 이고;

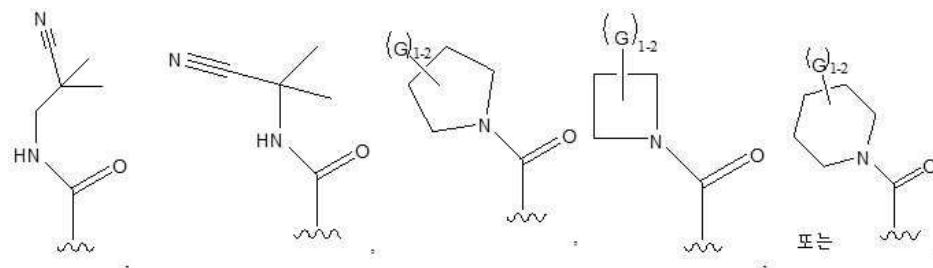
$R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^4$ 는 할로 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 시아노 또는 시아노- $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1 내지 2개의 G기로 치환된 4-6 원 헤테로사이클로알킬 모이어티를 형성한다.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 모이어티 중 하나인, 화합물:



#### 청구항 13

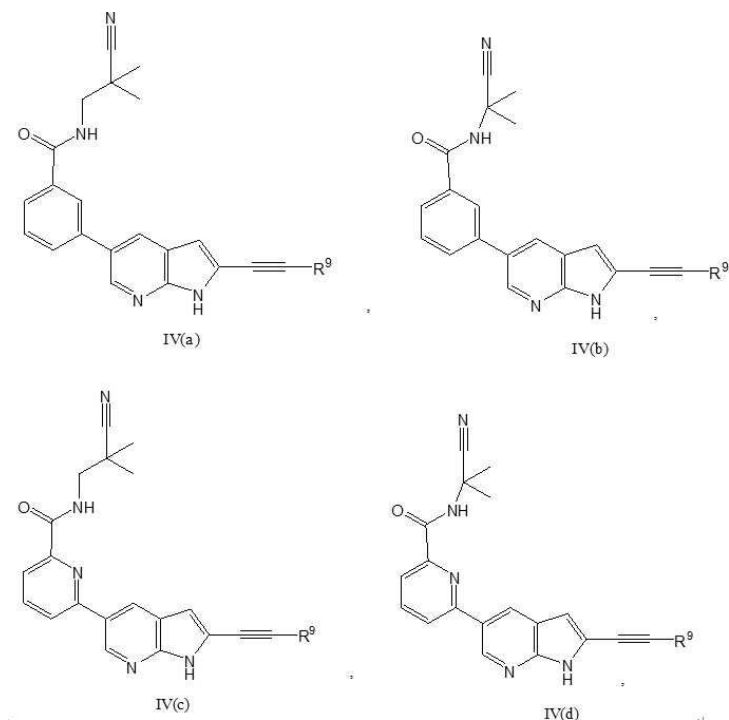
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-C_{1-3}$ 알킬렌-CN, 시아노,  $-(C_{1-3}$ 알킬렌)- $C_{1-3}$ 알콕시, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)-C_{3-6}$ 사이클로알킬인, 화합물.

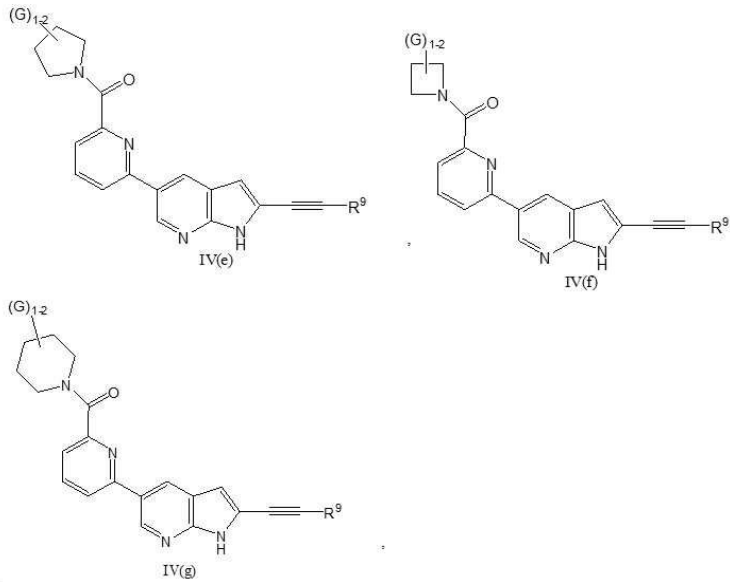
#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_3$ , 사이클로프로필,  $-C_{1-3}$ 알킬렌-CN, 시아노, 메톡시- $(C_{1-3}$ 알킬렌)-, 피페리딘, 모폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 또는  $-C(O)-$ 사이클로프로필인, 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제9항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 식 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체:

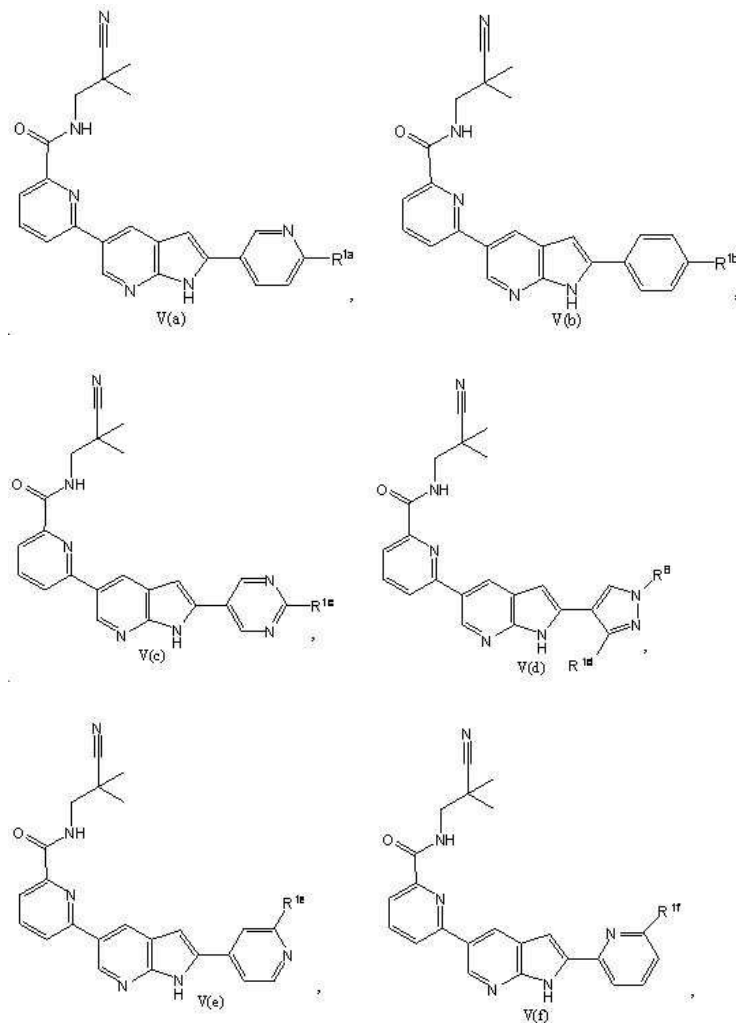


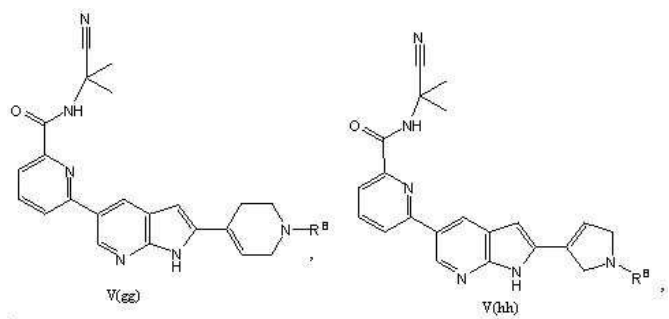
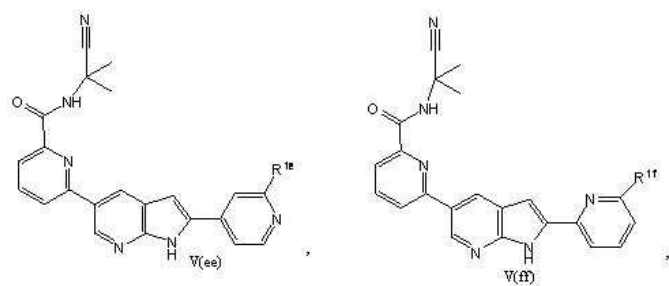
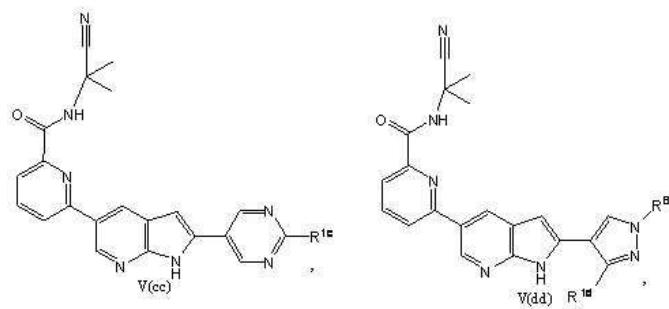
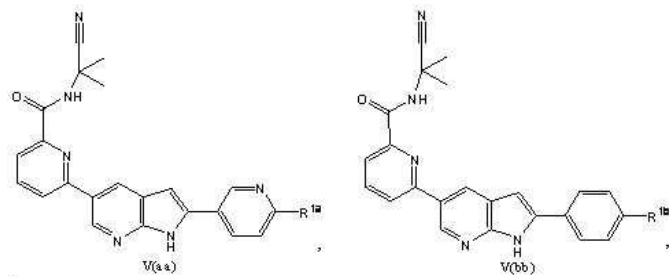
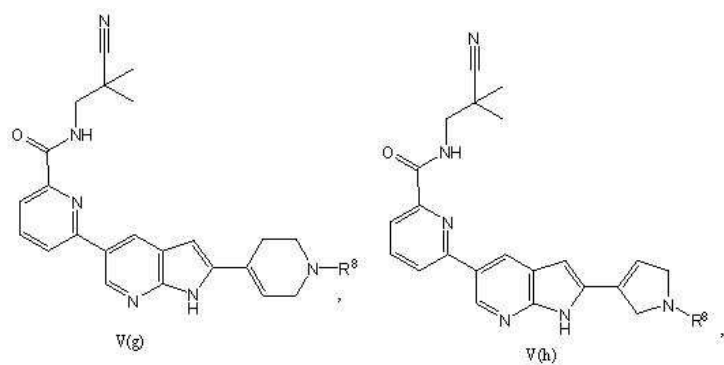


식 중, R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 페닐, -(C<sub>1-6</sub>알킬렌)-NR<sup>6,7</sup>, 또는 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬렌이다.

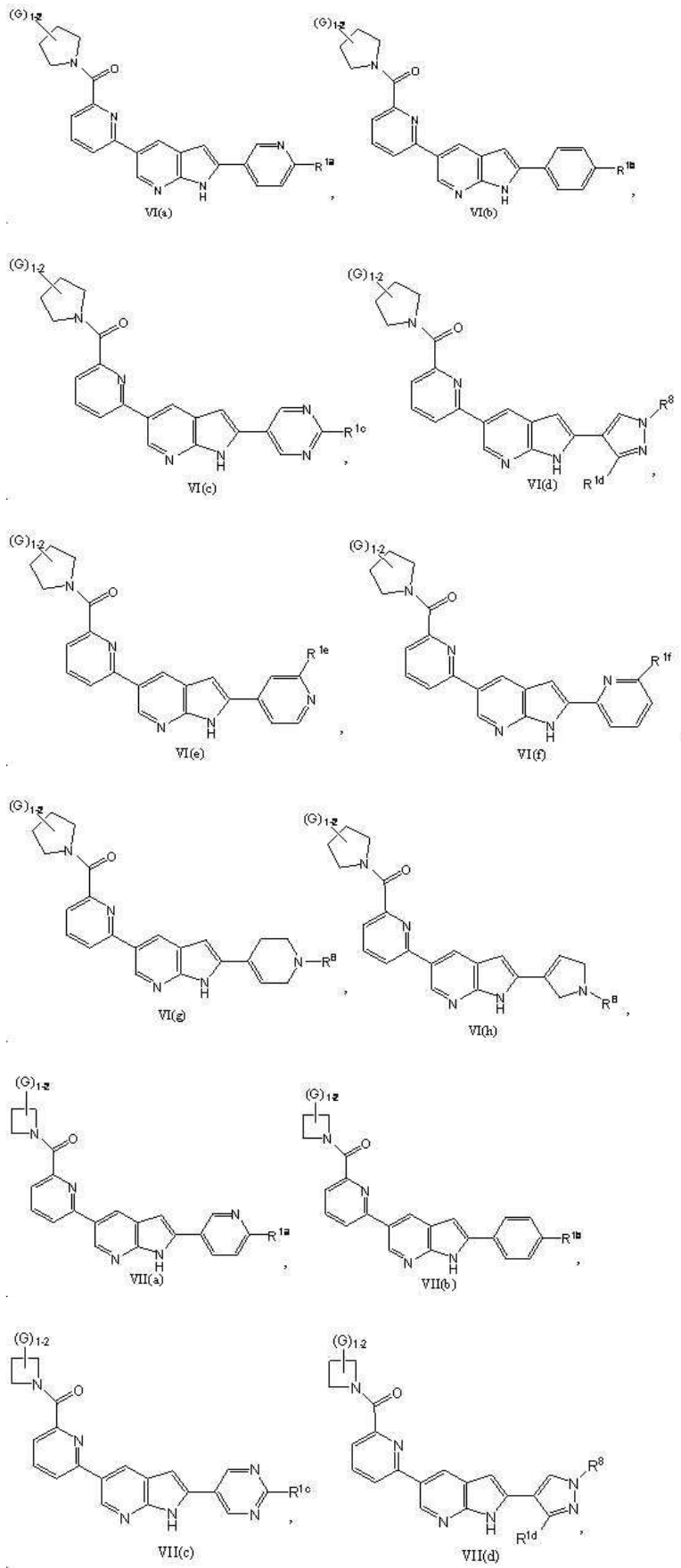
#### 청구항 16

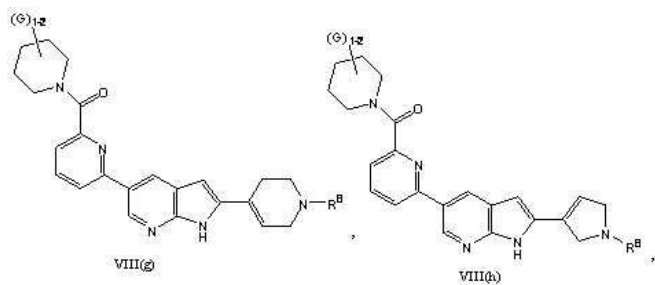
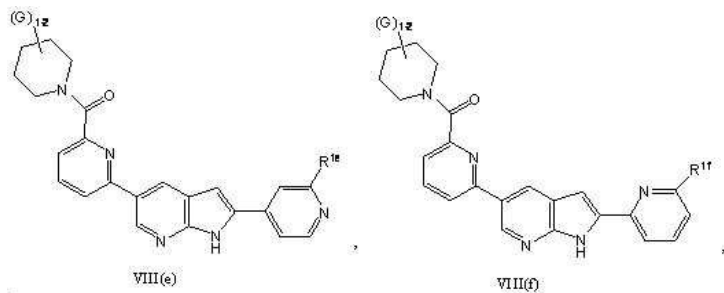
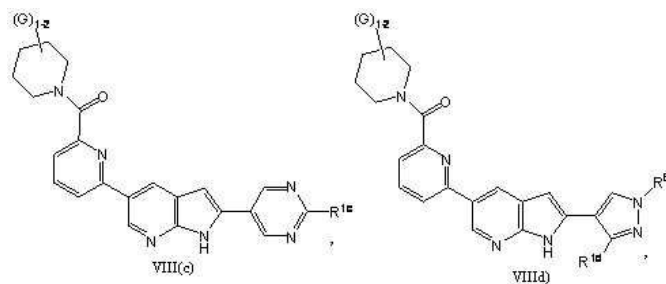
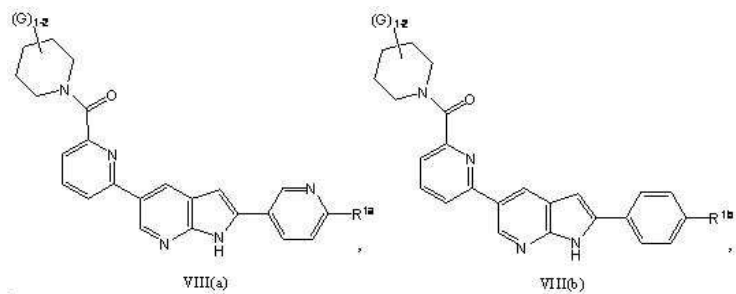
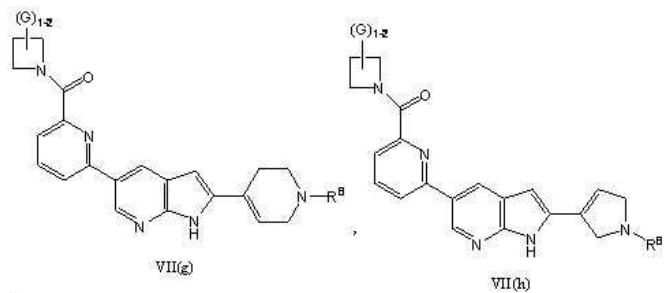
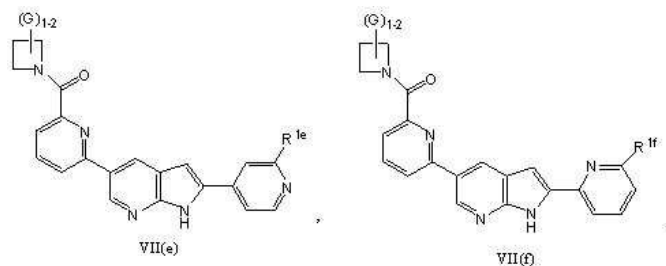
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 식 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체:











식 중, 각각의  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ , 및  $R^{1f}$ 는 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에서의  $R^1$ 과 같이 정의된다.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 식 V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), V(f), V(g), V(h), V(aa), V(bb), V(cc), V(dd), V(ee), V(ff), V(gg), V(hh) 중 하나를 갖는 화합물, 또는 식 V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), V(f), V(g), V(h), V(aa), V(bb), V(cc), V(dd), V(ee), V(ff), V(gg), V(hh) 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 식 VI(a), VI(b), VI(c), VI(d), VI(e), VI(f), VI(g), VI(h), VII(a), VII(b), VII(c), VII(d), VII(e), VII(f), VII(g), VII(h), VIII(a), VIII(b), VIII(c), VIII(d), VIII(e), VIII(f), VIII(g), VIII(h) 중 하나를 갖는 화합물, 또는 식 VI(a), VI(b), VI(c), VI(d), VI(e), VI(f), VI(g), VI(h), VII(a), VII(b), VII(c), VII(d), VII(e), VII(f), VII(g), VII(h), VIII(a), VIII(b), VIII(c), VIII(d), VIII(e), VIII(f), VIII(g) 또는 VIII(h) 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체.

#### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,

$R^{1a}$ 는 수소, 사이클로프로필,  $-OC(H)(CH_3)_2$ , 모폴리닐,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  또는 F이고;

$R^{1b}$ 는 수소, F, 시아노, 사이클로프로필 또는 시아노사이클로프로필이고;

$R^{1c}$ 는 수소, 사이클로프로필, 메톡시,  $-OC(H)(CH_3)_2$ , 피롤리디닐, 에톡시,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  또는  $-CHF_2$ 이고;

$R^{1d}$ 는 수소 또는  $-CH_3$ 이고;

$R^{1e}$ 는 수소, 메톡시, 사이클로프로필, 메톡시, 모폴리닐,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ , 피롤리디닐 또는 F이고;

$R^{1f}$ 는 수소 또는 사이클로프로필이고; 그리고

$R^8$ 은 수소,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OC(CH_3)_3$ , 사이클로프로필,  $-C(O)$ 사이클로프로필,  $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -모폴리닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -테트라하이드로푸라닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -피페리디닐,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  또는  $-CHF_2$ 인, 화합물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, G는  $-NH_2$ ,  $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 할로,  $-N(H)-C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-C_{1-6}$ 알콕시,  $-C_{4-6}$ 헤테로사이클로알킬,  $-C_{5-6}$ 헤테로아릴,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-3}$ 알킬렌- $N(H)-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, G는  $-NH_2$ ,  $-N(H)C(O)-C_{1-4}$ 알킬,  $-C(O)-N(H)-C_{1-4}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-4}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-3}$ 알킬,  $-N(H)-CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C_{1-3}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로,  $-N(H)-C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-C_{1-3}$ 알콕시, 모폴리닐, 이미다졸릴,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-2}$ 알킬렌- $N(H)-CH_3$ 인, 화합물.

#### 청구항 22

본 개시내용에 따른 화합물은 본 명세서에서 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서

R<sup>a</sup>는 옥소, 플루오로, 클로로, 또는 하이드록시인, 화합물.

### 청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화합물들 중 하나, 또는 하기 화합물 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체로부터 선택된, 화합물:

N-[1-[3-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤조일]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0001
N-메톡시-N-메틸-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드;	P-0002
N-메톡시-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드;	P-0003
N-사이클로프로필-3-(2-에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤젠설포나미드;	P-0004
[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아;	P-0005
1-메틸-3-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아;	P-0006
5-[3-(디메틸설파모일아미노)페닐]-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;	P-0007
N-사이클로프로필-3-[2-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포나미드;	P-0008
N-사이클로프로필-3-[2-[3-(디메틸아미노)프로프-1-인일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포나미드;	P-0009
3-[2-(2-사이클로헥실에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설포나미드;	P-0010
tert-부틸 N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트;	P-0011
(4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0012
(4-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0013
N-사이클로프로필-3-[2-(2-페닐에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포나미드;	P-0014
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0015
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0016
tert-부틸 N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트;	P-0017
N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0020
N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0021
[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0023
1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실산;	P-0024

에틸 1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트;	P-0025
[4-(아미노메틸)-1-피페리딘]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0026
(4-메틸-1-피페리딘)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0027
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0028
(3-아미노아제티딘-1-일)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0029
N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복사미드;	P-0030
1-에틸-3-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딘]우레아;	P-0031
N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딘]메탄설폰아미드;	P-0032
(4-아미노-1-피페리딘)-[3-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0033
1-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8-퀴놀릴]피페리딘-4-아민;	P-0034
(4-아미노-1-피페리딘)-[2-메틸-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0035
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0036
(4-아미노-1-피페리딘)-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0037
(4-아미노-1-피페리딘)-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0038
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0040
[4-(메틸아미노)-1-피페리딘]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0041
(4-아미노-1-피페리딘)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인돌-3-일]메탄온;	P-0042
[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]-(4-피페리딘)메탄온	P-0043
[4-(메틸아미노)-1-피페리딘]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0044
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0046
2-(3-아미노사이클로펜타카보닐)-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이소인돌린-1-온;	P-0047
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-4-일]메탄온;	P-0048
[6-[2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딘]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0049

2-페닐-5-[6-(4-피페리딜옥시)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;	P-0050
[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0051
[3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0052
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-2-일]메탄온;	P-0054
[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0055
5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민;	P-0056
4-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페라진-1-카복사미드;	P-0057
[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0058
5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-1H-인다졸-3-아민;	P-0059
[6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0060
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온;	P-0061
3-[5-[6-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]벤조니트릴;	P-0062
N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설폰닐]피롤리딘-3-아민;	P-0063
(3-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0067
(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0068
(3-하이드록시-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0069
[6-[2-(4,4-디메틸사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0070
N-(아제티딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설폰아미드;	P-0071
6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-피리딘-2-설폰아미드;	P-0072
1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설폰닐]피페리딘-4-아민;	P-0073
(4-아미노-1-피페리딜)-[5-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0074
[3-아미노-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0077

(3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0078
[3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0079
[3-(메틸아미노)-1-피페리딘]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0080
(4-아미노-4-메틸-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0081
(3-아미노-3-메틸-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0082
[(7S)-7-아미노-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0083
N-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]아제티딘-3-카복사미드;	P-0084
[3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0085
6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딘)피리딘-2-설포아미드;	P-0086
N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메틸]피롤리딘-3-아민;	P-0087
N-(4-아미노사이클로헥실)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드;	P-0088
(4,4-디플루오로-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0089
(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0090
(3-메톡시아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0091
메틸 4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트;	P-0092
(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0093
4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카보나이트릴;	P-0094
(3-메톡시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	P-0095
N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카복사미드;	P-0096
(3-이미다졸-1-일피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0097
(4-메톡시-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0098
N-(2-시아노에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0099
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0100

N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-일]메탄설폰아미드;	<b>P-0101</b>
(3-모폴리노피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	<b>P-0102</b>
[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]-[3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]메탄온;	<b>P-0103</b>
[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	<b>P-0104</b>
1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0105</b>
[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-티에닐]메탄온;	<b>P-0106</b>
N-(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설폰아미드;	<b>P-0107</b>
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설폰아미드;	<b>P-0108</b>
N-사이클로프로필-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설폰아미드;	<b>P-0109</b>
(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온;	<b>P-0112</b>
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0113</b>
3-플루오로-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0115</b>
1-[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0116</b>
(3S)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0117</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0118</b>
N-(2-시아노에틸)-N-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0119</b>
1-[6-[2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0120</b>
1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0121</b>
(3R)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0122</b>
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0123</b>
1-[6-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	<b>P-0124</b>
6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0125</b>



6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드;	P-0126
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0127
N-(3-시아노프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0128
1-[6-[2-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0130
1-[6-[2-(4,4-디메틸사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0131
1-[6-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0132
1-[6-[2-(3-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0133
1-[6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0134
tert-부틸 3-[5-[6-(3-시아노피롤리딘-1-카보닐)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]-2,5-디하이드로피롤-1-카복실레이트;	P-0135
1-[6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0136
6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드;	P-0138
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0141
1-[6-[3-클로로-2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0142
N-(2-시아노에틸)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0143
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0144
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0145
6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0147
N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0150
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(2-사이클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0152
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0153
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0154
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1-메틸-6-옥소-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0155

N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0157
3-[3-클로로-2-(2-사이클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)벤즈아미드;	P-0158
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0159
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0160
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1-옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0161
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0162
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-메틸피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0163
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0164
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0165
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0166
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-티아졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0167
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-사이클로프로필-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0168
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로필-4-메틸-티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0169
6-[2-[1-(2-시아노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0170
6-[2-(1-벤질피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0171
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0172
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-테트라하이드로푸란-3-일)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0173
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-모폴리노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0174
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0175
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-페닐에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0176
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(3-메틸이미다졸-4-일)에티닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0177
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-이소프로필-3-메틸-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0178

N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0179
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0180
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0181
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0182
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0183
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0184
6-[3-클로로-2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0185
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0186
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0187
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필설폰-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0188
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-사이클로프로필페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0189
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-이소프로폭시-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0190
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0191
6-[3-클로로-2-(1-이소프로필-3-메틸-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0192
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0193
6-[2-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0194
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-피리미딘-5-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0195
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0196
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-모폴리노-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0197
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-모폴리노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0198
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[3-(1,1-디옥소-1,2-티오졸리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0199
N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0200

N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0201
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0202
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0203
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0204
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0205
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0206
6-[3-클로로-2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0207
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-플루오로-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0208
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-플루오로-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0209
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0210
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0211
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	P-0212
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	P-0213
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	P-0214
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(메틸설포닐)메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	P-0215

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 항-증식성 제제, 항-염증제, 면역조절 제제 및 면역억제성 제제로 구성된 군으로부터 선택된 제2 약제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제2 약제는 i) 아도젤레신, 알트레타민, 바이젤레신, 부셀판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 헵셀팜, 이포스파마이드, 임프로셀판, 이로푸벤, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 피포셀판, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 티오테파, 및 트레오셀판으로부터 선택된 알킬화제; ii) 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가렐, 미토마이신, 미톡산트론, 네오크지노스타틴, 펜토스타틴, 및 플리카마이신으로부터 선택된 항생제; 아자시티딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 프토라푸르, 켄시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토프린, 메토타렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 티오구아닌, 및 트리메트렉세이트로 구성된 군으로부터 선택된 항대사물질; iii) 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 갈릭시맙, 켐투주맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 페르투주맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 및 90 Y 이브리투모맙티옥세탄으로부터 선택된 항체요법 제제; 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸stil베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 마게스트롤, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미펜으로 구성된 군으로부터 선택된 호르몬 또는 호르몬 길항제; iv) DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 파클리탁셀 및 DHA-파클리탁셀로부터 선택된 타산; v) 알리트레티노인, 백사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 및 트레티노인으로부터 선택된 레티노이드; vi) 에토포시드, 호모하링토닌, 테니포시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈으로부터 선택된 알칼로이드; vii) AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 및 탈리도마이드로부터 선택된 항혈관형성제; viii) 암사크린, 에도테카린, 엑사테칸, 이리노테

칸, SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캄프토테신)), 루비테칸, 토포테칸, 및 9-아미노캄프토테신으로부터 선택된 토포이소머라제 억제제; ix) 에를로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙메실레이트, 라파티닙, 소라페닙, 수니티닙말레이트, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙셀루메티닙 및 바탈라닙으로부터 선택된 키나제 억제제; x) 보르테조미, 켈다나마이신, 및 라파마이신으로부터 선택된 표적화된 신호형질 도입 억제제; xi) 이미퀴모드, 인터페론- $\alpha$ 와, 및 인터류킨-2로부터 선택된 생물학적 반응 조절제; xii) IDO 억제제; 및 xiii) 3-AP (3-아미노-2-카복시알데하이드티오세미카바존), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지타이드, 엘레스클로몰, 에리블린메실레이트 (E7389), 익사베필론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 설린닥, 테스토락톤, 티아조푸린, mTOR 억제제, PI3K 억제제, Cdk4 억제제, Akt 억제제, Hsp90 억제제, 파르네실단달효소 억제제 및 방향화효소 억제제 (아나스트로졸 레트로졸 엑세메스탄)로부터 선택된 화학치료제; xiii) Mek 억제제; xiv) 티로신 키나제 억제제; 또는 xv) EGFR 억제제인, 억제학적 조성물.

#### 청구항 27

FLT3 단백질 키나제에 의해 조절된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 질환은 염증성 질환, 염증성 병태, 자가면역 질환 또는 암이고, 상기 방법은 상기 질환을 앓고 있는 대상체에게 치료적 유효량의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 억제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

#### 청구항 28

FLT3 또는 c-kit 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 억제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하되, 상기 질환 또는 병태는 급성 골수 백혈병, 줄기세포 이식을 위한 줄기세포 절제 및 골수준비, 원발성 진행성 다발성 경화증, 복합부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스방거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독장애, 의존증, 알코올중독, 떨림, 윌슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두측두 치매, 가성-치매, 방광암, 기저세포암종, 담관 암종, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬 친화 세포종, 악성 말초신경 세포 종양, 악성 말초신경 외피종양(MPNST), 피부 및 망상신경 섬유종, 평활근섬종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근 육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 회돌 세포 암종, 갑상선암, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양암종, 타액샘의 선방세포암종, 위장기질종양(GIST), 신체의 잠재적인 공간에서의 삼출인 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복수라고 알려진 복막 삼출을 야기하는 종양, 거대세포 종양(GCT), 뼈 이외 육종의 GCT, 종양 혈관 신생, 또는 주변분비 종양 성장인, 방법.

#### 청구항 29

FLT3 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 억제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하되, 상기 질환 또는 병태는 mykozil증, 알파-만노시도시스; 아스파르틸글루코사민뇨증; 바텐병; 베타-만노시도시스; 시스틴증; 다논병; 파브리병; 파버병; 푸코시드축적증; 갈락토시알리다제결핍증; 고셔병; 강글리오시드증; 크라베병; 이염성 백질이상증; mykoda당체침착증장애; 아스파르틸글루코사민뇨증; 바텐병; 베타-만노시도시스; 시스틴증; 다논병; 파브리병; 파버병; 푸코시드축적증; 갈락토시알리다제결핍증; 고셔병; 강글리오시드증; 크라베병; 이염성 백질이상증; mykoda당체침착증 장애; mykozil증 I형(시알리다제결핍증); mykozil증 II형(I-세포질환); mykozil증 III형(가성-혈터 다발이상증); mykozil증 IV형; 다중 설파타제결핍증; 니만-피크 유형 A, B, C; 폼페병(글리코젠 축적 질환); 피크노디스토시스; 샌드호프병; 윈들러 질환; 살라병/시알산 축적 질환; 테이-삭스; 및 울만질환으로 구성된 군으로부터 선택된 리소좀 축적증인, 방법.

### 청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3 키나제는 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 형태인, 방법.

### 청구항 31

제30항에 있어서, 돌연변이된 FLT3 키나제는 D835 돌연변이, F691L 돌연변이, 또는 D835 및 F691L 돌연변이 둘 모두를 추가로 포함하는, 방법.

### 청구항 32

제31항에 있어서, 돌연변이된 FLT3 키나제는 D835Y 돌연변이, F691L 돌연변이, 또는 D835Y 및 F691L 돌연변이 둘 모두를 추가로 포함하는, 방법.

### 청구항 33

(TGF- $\beta$ ) 수용체 유형 2에 의해 매개된 질환 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에 게 유효량의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하되, 상기 질환 또는 병태는 섬유증, 심혈관 질환 또는 암인, 방법.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 2015년 12월 7일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/264,180에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에서의 이점을 주장하며, 이것은 본 명세서에 그 전문이 참고로 편입되어 있다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 단백질 키나제 및 키나제를 선택적으로 조절하는 화합물 및 이들에 대한 용도에 관한 것이다. 특정한 구현에는 본 개시내용의 화합물에 의한 키나제 활성의 조절에 의한 치료를 잘 받아들이는 질환 징후를 고려한다.

## 배경 기술

[0005] FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3)는 급성 골수 백혈병 사례의 약 삼분의 일에서 돌연변이된다. 급성 골수 백혈병에서 가장 빈번한 FLT3 돌연변이는 막 주위 도메인에서의 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이 (23%)와 티로신 키나제 도메인에서의 점 돌연변이 (10%)이다. 가장 빈번한 키나제 도메인 돌연변이는 위치 838에서 아스파르트 산 (위치 835에서 인간 아스파르트 산 잔기와 동등)의 티로신으로 치환 (FLT3/D835Y)으로, 아스파르트 산을 티로신으로 전환한다. 비록 이들 둘 모두의 돌연변이가 FLT3을 구성적으로 활성화시키지만, ITD 돌연변이를 가진 환자는 예후가 훨씬 좋지 못하다. 이전에 FLT3/D835Y 녹-인 마우스가 FLT3/ITD 녹-인 마우스보다 상당히 더 오래 생존한다는 것이 증명되었다. 이들 마우스의 대다수는 덜-공격적인 표현형을 가진 골수 증식성 신생물을 전개한다.

[0006] 티로신 키나제 도메인 (KD) 내 2차 돌연변이는 인간 암에서 소분자 티로신 키나제 저해제 (TKIs)에 대한 획득된 임상 저항의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 최근의 약제학적 노력은 상대적으로 보존되지 않은 불활성 키나제 형태에 결합하여 키나제 선택성을 증가시키는 잠재적 수단으로서 ATP-결합 포켓에 인접한 알로스테릭 부위를 이용하는 "유형 II" 키나제 억제제의 개발에 초점을 두고 있다. FLT3의 돌연변이는 급성 골수 백혈병 (AML)을 갖는 환자에서 공통적인 유전적 변이이며 (TCGA, *N Engl J Med.* 2013, 368:2059-74), 주로 구성적으로 막 주위 도메인에서 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이 (1 -100개 아미노산의 것) 및, 보다 적은 정도로는, 전형적으로 키나제 활성화 루프 내에 점 돌연변이를 포함한다. 고도로 강력한 2형 FLT3 억제제, 예컨대, 복합체 완전한 차도 (CRc)를 달성한 퀴자르티닙에 저항을 야기할 수 있는 FLT3-ITD 내 2차 KD 돌연변이는 큰 상태 II 단일요법 연구에서 치료된 재발성 또는 화학요법-내성의 FLT3-ITD+ AML 환자의 약 50%로 평가된다 (Tallman 등, *Blood*, 2013; 122 : 494). FLT3-ITD의 시험관내 포화 돌연변이 유발 스크린은, 2형 억제제에 대한 놀랍게도 제한된 돌연변이

의 스펙트럼인, "게이트키퍼" F691 잔기 및 키나제 활성화 루프 내의 2개의 아미노산 위치 (D835 및 Y842)인 3개의 잔기에서 5개의 퀴자르티닙-저항성 KD 돌연변이를 확인하였다. 이들 잔기 중 2개 (F691L 및 D835V/Y/F)에서의 돌연변이가 그 뒤에 퀴자르티닙에 대한 획득된 임상 저항의 시점에서 분석된 8개의 샘플 각각에서 확인되었다 (Smith 등, *Nature*, 2012;485:260-3). 이 발견은 FLT3를 AML의 치료 목표로 입증했다. FLT3-ITD+ AML에서 일부 임상 활성을 또한 갖는 2형 멀티키나제 억제제 소라페닙은 다른 돌연변이체 동형체 이외에 모든 확인된 퀴자르티닙 내성-야기 돌연변이체에 대해 효과적이지 않다 (Smith 등). 1형 억제제 크레놀라닙은 퀴자르티닙-저항성 D835 돌연변이체의 1형 억제제로 확인되었다 (Zimmerman 등 *Blood*, 2013;122:3607-15); 그러나 FLT3 억제제는 BCR-ABL에서 문제가 되는 게이트키퍼 T315I 돌연변이체에 대한 활성을 유지하도록 설계된 ABL/FLT3 억제제 포나티닙을 포함하여 F691L 돌연변이체의 동등한 억제를 실증하지 않았다 (Smith 등, *Blood*, 2013;121:3165-71).

- [0007] 2,5-아자인돌 화합물은 특정 표적에 대해 활성인 것으로 기재되어 왔다. U.S. 2013/0158049호는 칼슘 방출-활성화된 칼슘 (CRAC) 채널을 특이적으로 조절하는 2,5 치환된 아자인돌 화합물을 기재하고 있다. 또 다른 예에서, 미국 특허 번호 6,770,643은 Syk 키나아제를 선택적으로 저해하는 2,5 치환된 아자인돌 화합물을 기재한다. 추가 예에서 미국 특허번호 8,785,89는 MMP-13 메탈로프로테아제를 억제하는 2,5 치환된 아자인돌 화합물을 기재한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0008] 당해 분야에 공지된 FLT3 억제제의 단점을 극복할 수 있는 신규한 FLT3 억제제에 대한 장기간 동안 생각되어 진 필요성이 여전히 남아있다. 당해 분야에 공지된 FLT3 억제제의 단점을 극복하기 위해 다른 키나제 표적에 비해 FLT3에 대해 선택적인 신규한 FLT3 억제제에 대한 추가의 필요성이 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0009] 본 개시내용은 FLT3 키나제를 선택적으로 조절하는 화합물, 이들의 조성물 및 이들에 대한 용도에 관한 것이다. 특정한 구현에는 본 개시내용의 화합물에 의한 키나제 활성의 조절에 의한 치료를 잘 받아들이는 질환 징후를 고려한다.
- [0010] 본 개시내용의 하나의 구현에는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 신규한 2,5 치환된 아자인돌 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이고, 여기서 이들 신규한 화합물은 FLT3을 조절할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물인 신규한 2,5 치환된 아자인돌은 ITD 돌연변이 및 선택적으로 F691L 돌연변이 및/또는 D835V 돌연변이를 갖는 FLT3을 조절할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 c-kit 키나제보다 FLT3 키나제에 대해 선택적이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 화합물은 (TGF- $\beta$ ) 수용체 2형 (TGFR2)을 조절한다.
- [0011] 본 개시내용의 또 다른 구현에는 표 I 또는 표 II에서 열거된 화합물 중 임의의 하나, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물과, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0012] 본 개시내용의 또 다른 구현에는 표 I 또는 표 II에서 열거된 화합물 중 임의의 하나, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또 다른 치료제 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 본 개시내용의 또 다른 구현에는 FLT3 또는 c-KIT 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태가 있는 그것을 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 표 I 또는 표 II에서 열거된 화합물 중 임의의 하나, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 급성 골수 백혈병, 줄기세포 이식을 위한 줄기세포 절제 및 골수 준비, 원발성 진행성 다발성 경화증, 복합부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스방거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독장애, 의존, 알코올



중독, 떨림, 윌슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두측두 치매, 가성-치매, 방광암, 기저세포 암종, 담관 암종, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬 친화 세포종, 악성 말초신경 세포 종양, 악성 말초신경 외피종양 (MPNST), 피부 및 망상신경 섬유종, 평활근섬종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근 육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 회돌 세포 암종, 갑상선암, 복수, 악성복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양암종, 타액샘의 선방세포암종, 위장기질종양 (GIST), 신체의 잠재적인 공간에서, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복수라고 알려진 복막 삼출을 야기하는 종양, 거대세포 종양 (GCT), 뼈 이외 육종의 GCT, 종양 혈관 신생, 또는 주변분비 종양 성장으로부터 선택된다.

[0014] 본 개시내용의 또 다른 구현예는 (TGF- $\beta$ ) 2형 수용체에 의해 매개된 질환 또는 병태가 있는 그것을 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 구현예는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 질환 또는 병태를 앓고있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 표 I 또는 표 II에서 열거된 화합물 중 임의의 하나, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물과 또 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 다른 치료제는: i) 아도젤레신, 알트레타민, 바이젤레신, 부설판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 헬설판, 이포스파마이드, 임프로설판, 이로폴벤, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 피로설판, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 티오테파, 및 트레오설판으로부터 선택된 알킬화제; ii) 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가렐, 미토마이신, 미톡산트론, 네오키리노스타틴, 펜토스타틴, 및 플리카마이신으로부터 선택된 항생제; 비제한적으로, 아자시티딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 프토라푸르, 쟈시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토티린, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 티오구아닌, 및 트리메트렉세이트를 포함하는 항대사물질; iii) IDO 억제제 (IDO 억제제의 비-제한적인 예는 인독시메드 및 NLG 919를 포함함)로부터 선택된 면역요법제, 또는 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 갈릭시맙, 쟈투주맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 및 90 Y 이브리투모맙티옥세탄으로부터 선택된 항체 요법제; 비제한적으로, 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸stil베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 매게스트롤, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미펜을 포함하는, 호르몬 또는 호르몬 길항제; iv) DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 파클리탁셀 및 DHA-파클리탁셀로부터 선택된 타산; v) 알리트레티노인, 백사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 및 트레티노인으로부터 선택된 레티노이드; vi) 에토포시드, 호모하링토닌, 테니포시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈으로부터 선택된 알칼로이드; vii) AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 및 탈리도마이드로부터 선택된 항혈관 형성제; viii) 암사크린, 에도테카린, 엑사테칸, 이리노테칸 (또한 활성대사물 SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캄프토테신)), 루비테칸, 토포테칸, 및 9-아미노캄프토테신으로부터 선택된 토포이소머라제 억제제; ix) 에블로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙메실레이트, 라파티닙, 소라페닙, 수니티닙말레이트, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙셀루메티닙 및 바탈라닙으로부터 선택된 키나제 억제제; x) 보르테조밋, 젤다나마이신, 및 라파마이신으로부터 선택된 표적화된 신호 전달 도입 억제제; xi) 이미퀴모드, 인터페론- $\alpha$ , 및 인터류킨-2로부터 선택된 생물학적 반응 조절제; 및 xii) 3-AP (3-아미노-2-카복시알데하이드티오세미카바존), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지타이드, 엘레스클로몰, 에리볼린메실레이트 (E7389), 익사베필론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 설린단, 테스토락톤, 티아조퓨린, mTOR 억제제 (예를 들면 시롤리무스, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 데포로리무스), PI3K 억제제 (예를 들면 BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들면 PD-332991), Akt 억제제, Hsp90 억제제 (예를 들면 젤다나마이신, 라디시콜, 타네스피마이신), 파르네실 전달효소 억제제 (예를 들면 티피파르닙) 및 방향화효소 억제제 (아나스트로졸레트로졸엑세메스탄)로부터 선택된 화학 치료제; xiii) Mek 억제제; xiv) 본 명세서에서 기재된 바와 같은 티로신 키나제 억제제; 또는 xv) EGFR 억제제로부터 선택된다.

[0016] 본 개시내용의 또 다른 구현예는 (1) 환자에서 종양의 존재를 확인하는 단계; 및 (2) 표 I 또는 표 II에서 열거된 화합물 중 임의의 하나, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물의 치료적 유효량



을 투여함에 의해 치료를 요하는 것으로 확인된 환자를 치료하는 단계의 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 환자를 확인하는 단계는 ITD 돌연변이 및 선택적으로 F691L 돌연변이 및/또는 D835Y 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 중앙발생 FLT3 돌연변이체를 갖는 환자를 확인하는 단계를 포함한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017]

### I. 정의

[0018]

달리 명확히 나타나지 않는 한 본 명세서에서 사용된 바와 같은 다음의 정의가 적용된다.

[0019]

본 명세서 및 첨부된 청구항들에서 사용된 바와 같이 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 맥락상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다는 것을 유의해야 한다.

[0020]

부착점은 달리 나타나지 않는 한, 본 개시내용의 식 I의 변수 및 그것의 모든 구현예들의 정의에서 열거된 화학적 모이어티는 좌측에서 우측으로 판독되어야 하며, 여기서 우측 편은 직접적으로 정의된 대로 모 구조에 부착된다. 그러나, 부착점이 화학적 모이어티 (예를 들면, -알킬옥시-(C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>)알킬)의 좌측 편에 나타나면, 이 화학적 모이어티의 좌측 편은 정의된 대로 모체 모이어티에 직접적으로 부착된다. 화합물을 구성할 목적으로 본 명세서에 기재된 화합물의 일반적인 설명을 고려할 때, 그러한 구성은 안정적인 구조의 창출을 초래하는 것으로 추정된다. 즉, 당해 분야의 숙련가는 정상적으로 안정적인 화합물 (즉, 입체적으로 실제적이고 및/또는 합성으로 실행가능함)로 간주되지 않는 일부 구조물을 이론적으로 인식할 것이다.

[0021]

"할로젠" 또는 "할로"는 모든 할로젠, 즉, 클로로 (Cl), 플루오로 (F), 브로모 (Br), 또는 아이오도 (I)를 지칭한다.

[0022]

"하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 기를 지칭한다. 용어 "옥소"는 C(O) 또는 -O<sup>-</sup>를 지칭한다.

[0023]

"헤테로 원자"는 산소 (O), 질소 (N), 및 황 (S)을 포함하는 것을 의미한다.

[0024]

그것만으로, 또는 또 다른 치환체의 일부로서, "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수 (즉 C<sub>1-6</sub>은 1 내지 6개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알킬 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 포함한다. 추가의 대표적인 알킬기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 본 명세서에서의 각각의 정의 (예를 들면, 알킬, 알콕시, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 등)에 대해, 접두어가 알킬부에서의 탄소원자의 수를 나타내는 것을 포함하지 않을 경우, 알킬 모이어티 또는 이들의 부분은 12 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 8 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 6 또는 그 미만 주쇄 탄소원자를 가질 것이다. 예를 들면, C<sub>1-6</sub> 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭하고 그리고, 비제한적으로, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-6</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>2-7</sub> 알킬 및 C<sub>3-6</sub> 알킬을 포함한다. 용어 "중수소화알킬"은 알킬 기의 중수소화된 유사체를 지칭한다. 용어 "할로알킬"은 1 내지 7개의 할로젠 원자에 의해 치환된 알킬을 지칭한다. 할로알킬은 모노할로알킬 또는 폴리할로알킬을 포함한다. 예를 들면, 용어 "C<sub>1-6</sub> 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로포일, 및 기타 동종의 것을 포함하는 것을 의미한다. 치환체가 임의의 이용가능한 원자에 부착되어 안정적인 화합물을 생성하는 것이 이해되지만, 선택적으로 치환된 알킬이 모이어티의 R 기 예컨대 -OR (예를 들면 알콕시), -SR (예를 들면 티오알킬), -NHR (예를 들면 알킬아미노), -C(O)NHR, 및 기타 동종의 것일 때, 알킬 R기의 치환은 상기 모이어티 (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우 제외)의 임의의 O, S, 또는 N에 결합된 알킬탄소의 치환은 상기 모이어티의 임의의 O, S, 또는 N에 결합된 알킬탄소에 결합되어 지는 치환체 (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우 제외)의 임의의 O, S, 또는 N을 초래할 수 있는 치환체를 배제하도록 된다. 용어 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 알케닐 및 알키닐을 포괄하도록 의미된다.

[0025]

그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "알킬렌"은 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 갖는 알칸으로부터 유래된 선형 또는 분지형 포화된 2가 탄화수소 모이어티를 의미한다. 예를 들면, (즉, C<sub>1-6</sub>은 1 내지 6개의 탄소를 의미하고; C<sub>1-6</sub> 알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌, 헥실렌 및 기타 동종의 것을 포

합하는 것으로 의미된다).  $C_{1-4}$  알킬렌은 메틸렌  $-CH_2-$ , 에틸렌  $-CH_2CH_2-$ , 프로필렌  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 및 이소프로필렌  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$ 을 포함한다. 전형적으로, 알킬(또는알킬렌) 기는 10 또는 그 미만, 8 또는 그 미만, 또는 6 또는 그 미만 탄소원자를 갖는 기와 함께 1 내지 24개의 탄소원자를 가질 것이다. 접두어가 알킬렌 부분에서 탄소원자의 수를 나타내는 것을 포함하지 않을 경우, 알킬렌 모이어티 또는 이들의 부분은 12 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 8 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 6 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 또는 4 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 또는 3 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 또는 2 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 또는 1 탄소원자를 가질 것이다.

[0026] "알케닐"은 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 가지고 적어도 1종의 이중결합을 함유하는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들면,  $(C_2-C_6)$  알케닐은 에테닐, 프로페닐, 및 기타 동종의 것을 포함하는 것으로 의미된다. 용어 "알키닐"은, 일부 구현예에서, 2 내지 20개의 탄소원자 (일부 구현예에서, 2 내지 10개의 탄소원자, 예를 들면 2 내지 6개의 탄소원자)를 가지고 1 내지 6개의 탄소-탄소 삼중결합 예를 들면 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 불포화된 탄화수소의 모노라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알키닐 기는 에티닐  $(-C\equiv CH)$ , 프로파르길 (또는 프로피닐, 즉  $-C\equiv CCH_3$ ), 및 기타 동종의 것을 포함한다. 접두어가 알케닐 또는 알키닐 부분에서 탄소원자의 수를 나타내는 것을 포함하지 않을 경우, 상기 알케닐 또는 알키닐 모이어티 또는 이들의 부분은 12 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 8 또는 그 미만 주쇄 탄소원자, 6 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 4 또는 그 미만 주쇄 탄소원자를 가질 것이다. 용어 "알케닐렌"은 적어도 1종의 이중결합을 함유하고 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 가지는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알키닐렌"은 적어도 1종의 삼중결합을 함유하고 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 가지는 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이러한 불포화된 알킬 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다.

[0027] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "사이클로알킬" 또는 "카보사이클"은, 달리 언급되지 않는 한, 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 가지거나 또는 불특정된 경우 3-10, 또한 3-8, 및 또한 3-6개의 고리당 고리 부재, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 아다만틸, 및 기타 동종의 것을 가지는 포화 또는 불포화된, 비-방향족 단환형, 이환형 또는 삼환형 탄소고리계를 지칭하고, 여기서 하나 또는 2개의 고리 탄소원자는 카보닐로 선택적으로 대체될 수 있다. 사이클로알킬은 표시된 수의 고리원자 (예를 들면,  $C_{3-8}$  사이클로알킬은 3 내지 8개의 고리 탄소원자를 의미함)를 갖는 탄화수소 고리를 지칭한다. "사이클로알킬" 또는 "카보사이클"은 브릿징된 고리 또는 스피로 고리를 형성할 수 있다. 사이클로알킬 기는 하나 이상의 이중 또는 삼중결합(들)을 가질 수 있고, 이 경우에 이들은 각각 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐로 명명될 것이다. 용어 "사이클로알킬카보닐"은 -사이클로알킬  $-C(O)-$  기를 지칭하고, 여기서 사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "알킬카보닐"은 알킬  $-C(O)-$ 을 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0028] "사이클로알킬알킬"은 -(알킬렌)-사이클로알킬 기를 지칭하고 여기서 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬렌은 표시된 수의 탄소원자를 가지거나 또는 불특정된 경우 6 또는 그 미만, 또는 4 또는 그 미만의 주쇄 탄소원자를 가지고; 그리고 사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 표시된 수의 탄소원자를 가지거나 또는 불특정된 경우 3-10, 또한 3-8, 및 또한 3-6의 고리당 고리 부재를 가진다.  $C_{3-8}$  사이클로알킬- $C_{1-2}$  알킬은 3 내지 8개의 고리 탄소원자 및 1 내지 2개의 알킬렌 사슬 탄소원자를 가지는 것으로 의미된다. 예시적인 사이클로알킬알킬은, 예를 들면, 사이클로프로필메틸렌, 사이클로부틸에틸렌, 사이클로부틸메틸렌, 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0029] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "사이클로알케닐"은, 달리 언급되지 않는 한, 접두어에서 나타난 탄소원자의 수를 가지거나 또는 불특정된 경우 3-10, 또한 3-8, 및 또한 3-6개의 고리당 고리 부재를 가지는 비-방향족 단환형, 이환형 또는 삼환형 탄소고리계를 지칭하고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중결합을 함유한다. 예시적인 사이클로알케닐은, 예를 들면, 1-사이클로헥세닐, 4-사이클로헥세닐, 1-사이클로펜테닐, 2-사이클로펜테닐 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0030] "알콕시" 또는 "알콕실"은 -O-알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "알콕시알킬"은 1 이상, 예컨대 1 내지 3개의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. "사이클로알콕시"는 -O-사이클로알킬 기를 지칭하고, 여기서 사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 알콕시 상의 치환이 임의의

이용가능한 원자에 부착되어 안정적인 화합물을 생성하는 것이 이해되지만, 알콕시의 치환은 O, S, 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우 제외)이 알콕시 O에 결합된 알킬탄소에 결합되지 않도록 된다. 또한, 알콕시가 또 다른 모이어티의 치환체로서 기재된 경우, 알콕시의 산소는 다른 모이어티의 O, S, 또는 N (N이 헤테로아릴 고리 원자인 경우 제외), 또는 다른 모이어티의 알켄 또는 알킨 탄소에 결합된 탄소원자에 결합되지 않는다. 용어 "하이드록시알킬" 또는 "하이드록시알킬렌"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 적어도 1종의 하이드록시에 의해 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬 또는 알킬렌을 지칭한다. 용어 "카복실알킬"은 -C(O)-알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "알콕시카보닐"은 -C(O)-알콕시 기를 지칭하고, 여기서 알콕시는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "시아노알킬" 또는 "시아노알킬렌"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 적어도 1종의 시아노 기에 의해 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬 또는 알킬렌을 지칭한다. 용어 "시아노사이클로알킬"은 적어도 1종의 시아노 기에 의해 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 지칭하고, 용어 "시아노사이클로알킬알킬"은 적어도 1종의 시아노 기에 의해 치환된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬알킬 기를 지칭한다.

- [0031] "아미노" 또는 "아민"은 -NH<sub>2</sub> 기를 나타낸다. 용어 "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.
- [0032] "알킬아미노"는 -NH-알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬아미노기는 CH<sub>3</sub>NH-, 에틸아미노, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0033] "알킬설포닐"은 -SO<sub>2</sub>-알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬설포닐기는 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-, 에틸SO<sub>2</sub>-, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0034] "알킬설포닐알킬"은 -알킬-SO<sub>2</sub>-알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬설포닐알킬기는 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 에틸SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0035] "디알킬아미노"는 -N(알킬)(알킬) 기를 지칭하고, 여기서 각각의 알킬은 독립적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 예시적인 디알킬아미노기는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노, 및 기타 동종의 것을 포함한다. "사이클로알킬아미노"는 -NR<sup>dd</sup>R<sup>ee</sup> 기를 나타내고, 여기서 R<sup>dd</sup> 및 R<sup>ee</sup>은 질소와 조합하여 5-7 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 추가의 헤테로 원자, 예컨대 O, N, 또는 S를 함유할 수 있고, 또한, 알킬로 추가로 치환될 수 있다. 대안적으로, "사이클로알킬아미노"는 -NH-사이클로알킬 기를 지칭하고, 여기서 사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "사이클로알킬아미노카보닐"은 사이클로알킬아미노-C(O) 기를 지칭하고, 여기서 사이클로알킬아미노는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.
- [0036] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나 또는 공유적으로 연결된 단일고리 또는 다중고리 (최대 3개 고리)일 수 있는 6 내지 14 고리 탄소원자를 함유하는 단환형, 이환형 또는 다환형 다중불포화된 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 비치환된 아릴 기의 비-제한적인 예는 페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한다. 용어 "아릴렌"은 2가 아릴을 지칭하고, 여기서 상기아릴은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.
- [0037] "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 -(알킬렌)-아릴을 지칭하고, 여기서 알킬렌 기는 본 명세서에서 정의된 바와 같고 표시된 수의 탄소원자를 가지거나, 또는 불특정된 경우 6개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 4개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자를 가지고; 아릴은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 아릴알킬의 예는 벤질, 펜에틸, 1-메틸벤질, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0038] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "헤테로아릴"은 5 또는 6개 고리원자를 함유하는 단환형 방향족 고리 라디칼, 또는 O, S, 및 N으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 이상, 1-4, 1-3, 또는 1-2개의 헤테로 원자를 함유하는, 8 내지 10 원자를 갖는 이환형 방향족 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴은 또한 설피닐, 설포닐 및 3차 고리 질소의 N-산화물과 같이 산화된 S 또는 N을 포함하는 것으로 의도된다. 탄소 또는 질소 원자는 안정적인 화합물이 생산되도록 헤테로아릴 고리구조의 부착점이다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로, 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 벤조[b]티에닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 푸라닐, 벤조퓨릴, 인돌릴, 트리아지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지니일, 벤조트리아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조퓨릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴, 벤조티

에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 프테리디닐 및 티아디아졸릴을 포함한다. "질소 함유 헤테로아릴"은 임의의 헤테로원자가 N인 헤테로아릴을 지칭한다.

[0039] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "헥테로아릴렌"은 2가 헥테로아릴을 지칭하고, 여기서 헥테로아릴은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0040] "헤테로아릴알킬"은 -(알킬렌)-헤테로아릴을 지칭하고, 여기서 알킬렌 기는 본 명세서에서 정의된 바와 같고 표시된 수의 탄소원자를 가지거나, 또는 불특정된 경우 6개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 4개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자를 가지고; 헤테로아릴은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0041] "헤테로사이클로알킬"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 5개 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화된 비-방향족 사이클로알킬 기를 지칭하고, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 그리고 질소 원자(들)은 잔존 고리원자가 C인 것으로 선택적으로 사원화되고, 여기서 1 또는 2개의 C 원자는 카보닐에 의해 선택적으로 대체될 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 1 내지 5개의 고리원자가 -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>-로부터 선택된 헤테로원자이고 추가로 여기서 하나 또는 2개의 고리원자는 -C(O)- 기에 의해 선택적으로 대체된, 3 내지 12, 또는 4 내지 10 고리원자, 또는 5 내지 8 고리원자의 단환형, 이환형 또는 다환형 고리계일 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 또한 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 복소환형 알킬 고리(스피로사이클릭 기를 포함함)일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적인 예는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 벤조푸라닐, 피라졸리딘, 모폴리닐, 옥세타닐, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 2가 헤테로사이클로알킬을 지칭하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "헤테로사이클로알킬설폰"은 -S(O)<sub>2</sub>-헤테로사이클로알킬 기를 지칭하고 여기서 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. "헤테로사이클로알케닐"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 적어도 1종의 알케닐 기를 함유하는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0042] 그것만으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서 "헥테로사이클로알킬렌"은 2가 헥테로사이클로알킬을 지칭하고, 여기서 상기 헥테로사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0043] "헤테로사이클로알킬알킬" 또는 "헤테로사이클릴알킬"은 -(알킬렌)-헤테로사이클로알킬을 지칭하고, 여기서 알킬렌 기는 본 명세서에서 정의된 바와 같고 표시된 수의 탄소원자를 가지거나, 또는 불특정된 경우 6개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자 또는 4개 또는 그 미만 주쇄 탄소원자를 가지고; 헤테로사이클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0044] 용어 "알킬카보닐아미노알킬"은 알킬-C(O)-NH-알킬렌을 지칭하고, 여기서 알킬 및 알킬렌은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "알킬설폰닐"은 설폰닐 기를 통해 모분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬설폰닐"은 설폰닐 기를 통해 모분자 모이어티에 부착된 사이클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "알킬설폰닐아미노알킬"은 알킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-알킬렌을 지칭하고, 여기서 알킬 및 알킬렌은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "아미노카보닐알킬"은 H<sub>2</sub>N-C(O)-알킬렌을 지칭하고, 여기서 알킬렌은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 용어 "알킬아미노설폰닐"은 알킬-NH-SO<sub>2</sub>- 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같고 그리고 모분자 모이어티는 설폰닐 기를 통해 부착된다. 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬-NH-알킬렌 기를 지칭하고, 여기서 알킬 및 알킬렌은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0045] "보호기"는 분자의 반응성 기에 부착되는 경우 그 반응성을 차단시키거나, 감소시키거나 방지하는 원자의 그룹화를 지칭한다. 보호기의 예는 아래에서 발견될 수 있다: 문헌 [T.W. Greene and P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 4th ed. 2006)], 문헌 [Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992)], 및 문헌 [Harrison and Harrison 등, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996)]. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐 (CBZ), tert-부톡시카보닐 (Boc), 트리메틸실릴 (TMS), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐 (SES), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐 (Fmoc), 니트로-베라트릴옥시카보닐 (NVOC), 트리-이소프로필실릴 (TIPS), 페닐설포닐 및 기타 동종의 것을 포함한다 (또한, Boyle, A. L. (편집자)에 의한, 카바메이트, 아마이드, N-설포닐유도체, 식 -C(O)OR의 기로, 여기서 R은, 예를 들면, 메틸, 에틸, t-부틸, 벤질, 페닐에틸, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>-, 및 기타 동종의 것인 것, 식 -C(O)R'의 기로, 여기서 R'는, 예를 들면, 메틸, 페닐, 트리플루오로메틸, 및 기타 동종의 것인 것, 식 -SO<sub>2</sub>R''의 기로, 여기서 R''는, 예를 들면, 톨릴, 페닐, 트리플루오로메틸, 및 기타 동종의 것인 것).



오로메틸, 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-일, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시페닐, 등의 것인 것, 및 실라닐 함유 기, 예컨대 2-트리메틸실릴에톡시메틸, t-부틸디메틸실릴, 트리이소프로필실릴, 및 기타 동종의 것으로, 문헌 [Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000] 참조).

[0046] 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 그 뒤에 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수도 있고 하지 않을 수도 있음을 의미하고, 그 설명은 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들면, "방향족 기는 1 또는 2개의 알킬 치환체로 선택적으로 치환된다"는 어구는 알킬이 존재할 수도 있지만 존재할 필요는 없다는 것을 의미하며, 본 설명은 방향족 기가 알킬 기로 치환된 상황 및 방향족 기가 알킬 기로 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 적어도 1종의 약제학적으로 활성 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 치료 목적으로 의도된 동물 대상에게 투여하기에 적합한 제형을 지칭한다.

[0048] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 표시된 물질이 치료되는 질환 또는 병태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 합리적으로 신중한 의사가 환자에게 물질을 투여하는 것을 피하게 하는 특성을 가지지 않는다는 것을 나타낸다. 예를 들면, 그와 같은 물질은 예를 들면 주사용 물질에 대해 본질적으로 멸균일 것이 통상적으로 요구된다.

[0049] "약제학적으로 허용가능한 염"은 환자, 예컨대 포유동물에 대한 투여가 허용가능한 염 (예를 들면, 소정의 투약량 요법에 대해 허용가능한 포유동물 안전성을 갖는 염)을 지칭한다. 그와 같은 염은 본 명세서에서 기재된 화합물 상에서 발견된 특정한 치환체에 의존하여, 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로-허용가능한 무기 또는 유기산으로부터 유래될 수 있다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 함유할 때, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중 어느 하나에서 충분한 양의 요망된 염기와 접촉시킴에 의한 염기 부가염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제이철, 제일철, 리튬, 마그네슘, 망간, 제1망간, 칼륨, 나트륨, 아연 및 기타 동종의 것을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 환형 아민, 자연발생 아민 및 기타 동종의 것을 포함한, 1차, 2차, 3차 및 4차 아민, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N, N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 메글루민 (N-메틸-글루카민) 및 기타 동종의 것을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유할 때, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중 어느 하나에서 충분한 양의 요망된 산과 접촉시킴에 의한 산 부가염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글라이콜산, 글루콘산, 글루코론산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토바이온산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 요오드화수소산, 카본산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 피루브산, 아스파르트산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 살리실산, p-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 엠본산 (파모산), 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 설파닐산, 스테아르산, 사이클로헥실아미노설폰산, 알켄산, 하이드록시부티르산, 갈락타르산과 갈락투론산 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0050] 아미노산의 염 예컨대 아르기네이트 및 기타 동종의 것, 및 글루쿠론산 또는 갈락투산 같은 유기산의 염 및 기타 동종의 것이 또한 포함된다 (예를 들면, 문헌 [Berge, S. M. 등, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19] 참조). 본 개시내용의 어떤 특정한 화합물은 상기 화합물이 염기 또는 산 부가염 중 어느 하나로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0051] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 화합물을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 특정한 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 달리 염은 본 개시내용의 목적을 위한 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0052] 본 개시내용의 화합물과 관련하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "합성하는" 및 유사한 용어는 하나 이상의 전구체 물질로부터의 화학적 합성을 의미한다.

[0053] 본 개시내용의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비 자연적인 비율의 원자 동위

원소를 함유할 수 있다. 예를 들면, 본 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들면 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 요오드-125 ( $^{125}\text{I}$ ), 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ), 탄소-11 ( $^{11}\text{C}$ ) 또는 불소-18 ( $^{18}\text{F}$ )로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이든 아니든 간에, 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변동은 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0054]

단독으로 또는 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "중수소화된"은 치환된 중수소 원자를 의미한다. 단독으로 또는 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "중수소화된 유사체"는 수소 대신에 치환된 중수소 원자를 의미한다. 본 개시내용의 중수소화된 유사체는 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 유도체일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 중수소 치환된 유도체는 완전히 또는 부분적으로 중수소 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기를 보유한다.

[0055]

본 개시내용은 또한 본 명세서에서 인용된 것과 동등하지만, 사실, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견된 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 본 개시내용의 동위원소로-표지된 화합물을 포용한다. 본 개시내용의 화합물 안으로 편입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로  $^2\text{H}$  (중수소, D),  $^3\text{H}$  (삼중수소),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 구체적으로 "H" 또는 "수소"로 지정될 때, 본 위치는 그것의 천연 존재비 동위원소 조성물 또는 그것의 동위원소, 예컨대 중수소 (D) 또는 삼중수소 ( $^3\text{H}$ )에 수소를 가지는 것으로 이해된다. 본 개시내용의 특정 동위원소로-표지된 화합물 (예를 들면,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 로 표지된 것들)이 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중화 (즉,  $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14 (즉,  $^{14}\text{C}$ ) 및 불소-18 ( $^{18}\text{F}$ ) 동위원소가 그것의 제조의 용이성 및 검출 가능성 때문에 유용하다. 또한, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (즉,  $^2\text{H}$ )로의 치환은 더 큰 대사 안정성 (예를 들면, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투약량 요건)으로부터 기인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 동위 원소로 표지된 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 비-동위원소로 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 이하의 본 명세서에서의 반응식 및 실시예에서 기재된 절차에 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0056]

"전구약물"은 그러한 전구약물이 포유동물 대상에 투여될 때 *생체내에서* 식 I에 따른 활성 모체 약물을 방출하는 임의의 화합물을 의미한다. 식 I의 화합물의 전구약물은 식 I의 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴에 의해 상기 변형이 *생체내에서* 절단되어 모 화합물을 방출할 수 있는 방식으로 제조된다. 전구약물은 일상적인 조작 또는 생체내에서 변형이 모 화합물로 절단되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은 식 I의 화합물을 포함하고 여기서 식 I의 화합물에서의 하이드록시, 아미노, 카복실 또는 설프하이드릴 기는 각각 유리 하이드록실, 아미노, 또는 설프하이드릴 기를 재생하도록 *생체내에서* 절단될 수 있는 임의의 기에 결합된다. 전구약물의 예는, 비제한적으로 식 I의 화합물의 하이드록시 작용기의 에스테르 (예를 들면, 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체), 아마이드, 구아니딘, 카바메이트 (예를 들면, N,N-디메틸아미노카보닐) 및 기타 동종의 것을 포함한다. 전구약물의 제조, 선택, 및 사용은 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 문헌 ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]; 및 문헌 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있고, 이들 각각은 이로써 그 전문이 참고로 편입된다.

[0057]

"호변이성질체"는 분자의 한 원자의 양성자가 또 다른 원자로 이동하는 현상에 의해 생성된 화합물을 의미한다. 문헌 [Jerry March, *Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 69-74페이지 (1992)] 참조. 상기 호변이성질체는 또한 평형 상태에서 존재하고 한 이성질체 형태로부터 또 다른 형태로 쉽게 전환되는 2종 이상의 구조이성질체 중 하나를 지칭한다. 케노-에놀 호변이성질체, 예컨대 아세톤/프로펜-2-올, 이민-엔아민 호변이성질체 및 기타 동종의 것, 고리-사슬 호변이성질체, 예컨대 글루코스/2,3,4,5,6-헥사하이드록시-헥산알 및 기타 동종의 것,  $-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{NH}-$  고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기의 호변 이성질체 형태, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸의 예를 포함한다. 화합물이, 예를 들면, 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 모이어티를 함유하는 경우, 호변이성질체성 이성질 현상 ('호변이성질체 현상')이 발생할 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 하나 이상의 호변이성질체를 가질 수 있고 따라서 다양한 이성질체를 포함한다. 당해분야의 숙련가는 다른 호변이성질체성 고리 원자배열이 가능하다는 것을 인식할 것이다. 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 본 개시내용에 명확히 포함된다.

- [0058] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 화합물을 의미하지만, 그것의 원자의 본질 또는 결합 순서 또는 공간에서의 그것의 원자의 배열에 있어서 상이하다. 공간에서 그것의 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체 이성질체"로 명명된다. "입체 이성질체" 및 "입체 이성질체들"은 하나 이상의 비대칭 중심 또는 비대칭 치환을 갖는 이중 결합을 이들이 보유하는 경우 상이한 입체 이성질체 형태로 존재하며, 따라서 개별 입체 이성질체 또는 혼합물로서 생성될 수 있는 화합물을 지칭한다. 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체를 포함한다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분 입체 이성질체"로 지칭되고, 서로 포괄 수 없는 거울상인 것은 "거울상 이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭중심을 갖는 경우, 예를 들면, 이것이 4개의 상이한 기에 결합되며, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있고, Cahn 및 Prelog의 R- 및 S-서열분석에 의해, 또는 분자가 편광의 평면을 회전시키고 우측회전성 또는 좌측회전성으로 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로) 지정되는 방식에 의해 기술된다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물 중 어느 하나로서 존재할 수 있다. 동등 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"이라고 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 설명은 혼합물뿐만 아니라 개별 입체이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 입체 화학의 결정 및 입체 이성질체의 분리에 대한 방법은 하나 이상의 입체중심의 키랄성이 다른 당해 분야에 잘 알려져 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007]의 제4 장의 논의 참조).
- [0059] 본 개시내용의 특정 화합물은 불용매화된 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. "수화물"은 물 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 착물을 지칭한다. "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 착물을 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 용매화물은 수화물을 포함하는 것으로 의미된다. 용매의 일부 예는, 비제한적으로, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 및 물을 포함한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 불용매화된 형태와 동등하고 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0060] "고형형태"는 치료 목적을 위해 의도된 동물 대상에 투여하기에 적합한 약제학적으로 활성 화합물의 고형 제제 (즉, 가스도 액체도 아닌 제제)를 지칭한다. 고형 형태는 임의의 복합체, 예컨대 염, 공-결정 또는 비정질 복합체뿐만 아니라 상기 화합물의 임의의 다형체를 포함한다. 고형 형태는 실질적으로 결정질, 반-결정질 또는 실질적으로 비정질일 수 있다. 고형 형태는 직접적으로 투여되거나 개선된 약제학적 특성을 갖는 적합한 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 예를 들면, 고형 형태는 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제형에 사용될 수 있다.
- [0061] 아미노산 또는 핵산 서열과 관련하여 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "단리한다"는 서열이 정상적으로 관련될 아미노산 서열 및/또는 핵산 서열의 적어도 일부분으로부터 서열이 분리된다는 것을 나타낸다.
- [0062] 아미노산 또는 핵산 서열과 관련하여, 용어 "정제된"은 대상 분자가 세포 배양에서와 같은 이전 조성물에서 관측된 비율보다 조성물에서 생체 분자의 상당히 더 큰 비율을 구성한다는 것을 나타낸다. 상기 더 큰 비율은 이전 조성물에서 발견된 비율에 비해 2-배, 5-배, 10-배, 또는 10-배 초과일 수 있다.
- [0063] 조절제이거나 또는 조절제일 수 있는 화합물의 사용, 시험 또는 선별의 문맥에서, 용어 "접촉"은 화합물(들)이 특정한 분자, 복합체, 세포, 조직, 유기체, 또는 화합물과 다른 지정된 물질 사이의 잠재적인 결합 상호작용 및/또는 화학적 반응이 발생할 수 있는 다른 지정된 물질에 충분히 근접하게 되도록 하는 것을 의미한다.
- [0064] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 비제한적으로, 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 흥미있는 상업적 동물 예컨대 소, 농장동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이를 포함하여, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물로 치료되는 살아있는 유기체를 지칭한다.
- [0065] 용어 "투여"는 대상체에 경구 투여, 좌약로서의 투여, 국소 접촉, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 병소 내, 비강 내 또는 피하 투여, 또는 서방출 디바이스 예를 들면, 미나-삼프렙프의 이식을 지칭한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들면, 구강, 설하, 구개, 잇몸, 비강, 질, 직장, 또는 경피)을 포함하는 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는 예를 들면, 정맥 내, 근육 내, 세동맥 내, 진피 내, 피하, 복강 내, 심실 내 및 두개 내를 포함한다. 다른 전달 방식은, 비제한적으로, 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함한다.
- [0066] 본 맥락에서, 용어 "치료적으로 효과적" 또는 "유효량"은 투여될 때 화합물 또는 물질이나 화합물 또는 물질의 양이 치료되는 질환, 장애 또는 의료 병태 중 하나 이상의 증상을 예방, 경감 또는 완화시키고 및/또는 치료

될 대상체의 생존을 연장시키기에 충분하거나 효과적이라는 것을 나타낸다. 치료적 유효량은 화합물, 질환, 장애 또는 병태 및 그것의 중증도와 치료되는 포유동물의 연령, 체중, 등에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 대상체에서 만족스러운 결과는 약 0.1 내지 약 10 g/대상체 체중 kg의 1일 투약량으로 수득되는 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, 매일 용량은 약 0.10 내지 10.0 mg/체중 kg, 약 1.0 내지 3.0 mg/체중 kg, 약 3 내지 10 mg/체중 kg, 약 3 내지 150 mg/체중 kg, 약 3 내지 100 mg/체중 kg, 약 10 내지 100 mg/체중 kg, 약 10 내지 150 mg/체중 kg, 또는 약 150 내지 1000 mg/체중 kg의 범위로 된다. 투약량은, 예를 들면, 1일당 최대 4회까지 분할 용량으로 또는 지속-방출 형태로 편리하게 투여될 수 있다.

[0067] "분석"이란 실험 조건의 창출과 특정 실험 조건에 대한 노출의 특정한 결과에 관한 데이터의 수집을 의미한다. 예를 들면, 효소는 검출 가능한 기질에 작용하는 그것의 능력에 기초하여 분석될 수 있다. 화합물은 특정한 표적 분자 또는 분자들에 결합하는 그것의 능력에 기초하여 분석될 수 있다.

[0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "리간드" 및 "조절제"는 표적 생체 분자, 예를 들면 키나제와 같은 효소의 활성을 변화하는 (즉, 증가 또는 감소시키는) 화합물을 지칭하기 위해 동등하게 사용된다. 일반적으로 리간드 또는 조절제는 소분자일 것이며, 여기서 "소분자는 1500 달톤 이하, 1000 달톤 이하, 800 달톤 이하, 또는 600 달톤 이하의 분자량을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, "개선된 리간드"는 참조 화합물보다 더 나은 약리적 및/또는 약동학적 특성을 갖는 것이고, 여기서 "더 나은"은 특정한 생물학적 시스템 또는 치료학적 용도에 대한 관련 기술에서 숙련자에 의해 정의될 수 있다.

[0069] 표적과 잠재적인 결합 화합물 사이의 상호작용과 관련하여 용어 "결합한다"는 잠재적인 결합 화합물이 일반적으로 단백질과의 회합 (즉, 비-특이적 결합)과 비교하여 통계적으로 상당한 정도로 표적과 회합한다는 것을 나타낸다. 따라서, 용어 "결합하는 화합물"은 표적 분자와 통계적으로 상당한 회합을 갖는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 결합하는 화합물은 1 mM 이하, 1  $\mu$ M 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하 또는 1 nM 이하의 해리 상수 ( $K_D$ )로 특정한 표적과 상호작용한다. 표적에 결합하는 화합물의 문맥에서, 용어들 "더 큰 친화성" 및 "선택적"은 화합물이 참조 조건에서 참조 화합물보다 또는 동일한 화합물보다 더 단단히 결합하는, 즉 보다 낮은 해리 상수를 갖는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 더 큰 친화성은 적어도 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, 또는 10,000-배 더 큰 친화성이다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어들 "예방한다", "예방하는", "예방" 및 이들의 문법적 변형형은 질환, 장애 또는 병태 및/또는 그것의 수반되는 증상 중 하나 이상의 개시 또는 재발을 부분적으로 또는 완전히 지연하거나 또는 배제하거나 대상체가 장애 또는 병태를 획득 또는 재획득하는 것으로부터 제외하거나 또는 장애 또는 병태 또는 그것의 수반되는 증상 중 하나 이상을 획득 또는 재획득하는 대상체의 위험을 감소시키는 방법을 지칭한다.

[0071] "단위 투약량 형태"는 질환 또는 의료 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 단일 투여를 위한 조성물을 지칭한다. 각각의 단위 투약량 형태는 전형적으로 본 개시내용의 활성 성분 각각에 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 단위 투약량 형태의 예는 개별 정제, 개별 캡슐, 벌크 분말, 액체 용액, 연고, 크림, 안약, 좌약, 에멀전 또는 현탁액이다. 질환 또는 병태의 치료는 단위 투약량 형태의 주기적 투여를 필요로 할 수 있는데, 예를 들면: 각각의 식사를 갖는 것으로 1일당 2회 이상, 매 4시간마다 또는 다른 간격으로, 또는 1일당 단 한 번의 하나의 단위 투약량 형태. 표현 "경구 단위 투약량 형태"는 경구로 섭취되도록 설계된 단위 투약량 형태를 나타낸다.



[0072] 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 약어는 아래와 같은 각각의 의미를 가진다:

°C	섭씨 온도
AML	급성 골수 백혈병
ATP	아데노신 삼인산
BOC	tert-부톡시카보닐
BSA	소혈청 알부민
DCM	디클로로메탄
DEAE	디에틸아미노에틸
DMEM	둘베코 변형이글배지
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
DTT	디티오프레이톨
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
equiv.	당량
FBS	우태혈청
G	그램
H 또는 hr	시간
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-일)우로늄헥사플루오로포스페이트
HEPES	4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산
HPLC	고성능액체크로마토그래피
IMDM	이스코브 변형둘베코배지

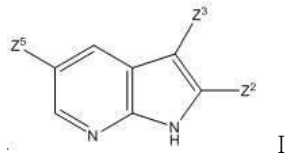
[0073]

L	리터
LC-MS 또는 LC/MS	(탠덤) 액체크로마토그래피- 질량분광분석법
M	몰
Me	메틸
MeOH	메탄올
MEM	최소필수배지
mg	밀리그램
mL 또는 ml	밀리리터
MLL	혼합된 계통 백혈병
mM	밀리몰
mmol	밀리몰
mol	몰
MS ESI 또는 MS (ESI)	질량분광분석법 전기분무 이온화 (ESI)
MTBE	메틸 tert-부틸에테르
N	노르말
nM	나노몰
NEAA	비-필수 아미노산
PBS	포스페이트 완충식염수
Ph	페닐
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TIPS	트라이소프로필실릴

μg	마이크로그램
μL 또는 μl	마이크로리터
μM	마이크로몰

## II. 화합물

본 개시내용의 구현예 1A는 식 I의 화합물:



- [0078]
- [0079] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이고, 여기서:
- [0080]  $Z^2$ 는  $R^b$ 로 선택적으로 치환된 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴은 1-3  $R^1$  기로 선택적으로 치환되고;
- [0081]  $Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;
- [0082]  $Z^5$ 는 -Cy-L이고;
- [0083] Cy는 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 여기서 Cy는 1-2  $R^a$  기로 선택적으로 치환되고;
- [0084] L은:
- [0085]  $-C(O)NR^3R^4$ , 식중:
- [0086]  $R^3$ 은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고
- [0087]  $R^4$ 는 사이클로알킬알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 하이드록시알킬렌, 시아노, 시아노알킬렌, 또는 아미노카보닐알킬로, 여기서  $R^4$ 는 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고;
- [0088] 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티 중 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는
- [0089]  $-C_1-C_3$ 알킬-헤테로사이클로알킬,  $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬,  $-N(H)$ -헤테로사이클로알킬,
- [0090]  $-C(O)$ -사이클로알킬, 또는  $-O$ -헤테로사이클로알킬로, 이들 각각은 1-3 G 기로 선택적으로 치환됨; 또는
- [0091]  $-C(O)-N(H)-O-R^5$  또는  $-NH-C(O)-R^c$ 로, 식중:
- [0092]  $R^5$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0093]  $R^c$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬임;
- [0094]  $-SO_2-NR^6R^7$ ,  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ , 또는  $-N(H)-SO_2-NR^6R^7$ 로, 식중:
- [0095]  $R^6$ 은 수소, 알킬, 알킬카보닐, 알킬설포닐, 사이클로알킬아미노, 또는 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 알킬, 알킬카보닐, 알킬설포닐, 사이클로알킬아미노, 및 사이클로알킬은 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고,
- [0096]  $R^7$ 은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0097] 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티의 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는
- [0098] 1-3 G 기로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

[0099]  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬,  $-C(O)$ -사이클로알킬,  $-C(O)$ 알킬, 시아노, 시아노알킬, 시아노사이클로알킬, 시아노사이클로알킬알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 할로, 할로알킬, 옥소, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬설포닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설포닐아미노알킬, 1-2  $R^a$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)O$ -알킬, 1-2  $R^d$  기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 1-2  $R^e$  기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0100] 각각의  $G$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-6}$ 할로알킬, 할로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미노알킬,  $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-아미노,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬, 옥소,  $-N(H)-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-N(H)-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬아미노, 알콕시, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0101] 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 알킬, 옥소, 할로, 또는 하이드록시이고;

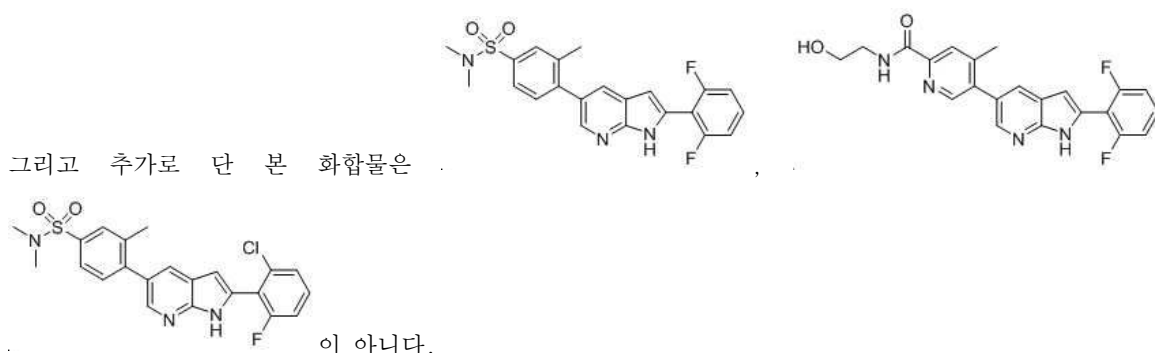
[0102]  $R^b$ 는 할로,  $C_3-C_6$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시이고;

[0103] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 옥소, 알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 알킬카보닐, 하이드록시알킬, 또는 하이드록시이고; 그리고

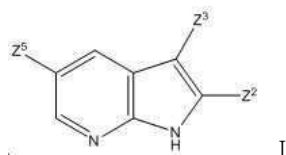
[0104] 각각의  $R^e$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 또는 하이드록시이고;

[0105] 단,  $G$ 가 사이클로알킬일 때,  $Z^2$ 는  $C_3-C_6$ 사이클로알킬,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0106] 그리고 추가로 단 본 화합물은



[0107] 본 개시내용의 구현예 1B는 식 I의 화합물:



[0108] I

[0109] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이고, 여기서:

[0110]  $Z^2$ 는  $R^b$ 로 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴은 1-3  $R^1$  기로 선택적으로 치환되고;

[0111]  $Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;

[0112]  $Z^5$ 는  $-Cy-L$ 이고;

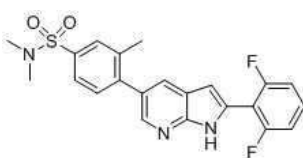
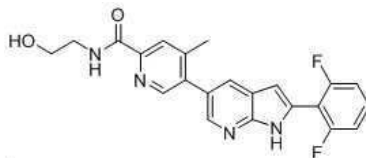
- [0113] Cy는 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 여기서 Cy는 1-2 R<sup>a</sup> 기로 선택적으로 치환되고;
- [0114] L은:
- [0115] -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, 식중:
- [0116] R<sup>3</sup>은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고
- [0117] R<sup>4</sup>는 알콕시, 하이드록시알킬렌, 시아노, 시아노알킬렌, 또는 아미노카보닐알킬로, 여기서 R<sup>4</sup>는 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고;
- [0118] 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티 중 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는
- [0119] -C<sub>1-3</sub>알킬-헤테로사이클로알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -N(H)-헤테로사이클로알킬,
- [0120] -C(O)-사이클로알킬, 또는 -O-헤테로사이클로알킬로, 이들 각각은 1-3 G 기로 선택적으로 치환됨; 또는
- [0121] -C(O)-N(H)-O-R<sup>5</sup> 또는 -NH-C(O)-R<sup>c</sup>로, 식중:
- [0122] R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0123] R<sup>c</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬임;
- [0124] -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 또는 -N(H)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>로, 식중:
- [0125] R<sup>6</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 사이클로알킬아미노, 또는 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 C<sub>1-6</sub>알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 사이클로알킬아미노, 및 사이클로알킬은 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고,
- [0126] R<sup>7</sup>은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- [0127] 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티의 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는
- [0128] 1-3 G 기로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;
- [0129] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, -C(O)-사이클로알킬, -C(O)알킬, 시아노, 시아노알킬, 시아노사이클로알킬, 시아노사이클로알킬알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 할로, 할로알킬, 옥소, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬설폰, 알킬설폰, 알킬설폰알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설폰아미노알킬, 1-2 R<sup>a</sup>로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C<sub>1-6</sub>알킬렌-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)O-알킬, 1-2 R<sup>d</sup> 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 1-2 R<sup>e</sup> 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0130] 각각의 G는 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, 할로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미노알킬, -(C<sub>1-6</sub>알킬렌)-아미노, -CN, -C(O)-C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)-O-C<sub>1-6</sub>알킬, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)-N(H)-C<sub>1-6</sub>알킬, 옥소, -N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>알킬, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -OH, -N(H)-C(O)-O- C<sub>1-6</sub>알킬, -N(H)-C(O)-N(H)-C<sub>1-6</sub>알킬, -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬아미노, 알콕시, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,
- [0131] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 알킬, 옥소, 할로, 또는 하이드록시이고;

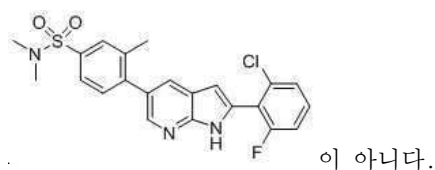
[0132]  $R^b$ 는 할로,  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시이고;

[0133] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬, 할로, 옥소, 알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 알킬카보닐, 하이드록시알킬, 또는 하이드록시이고; 그리고

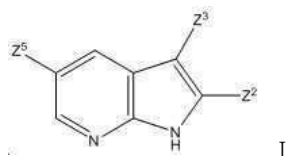
[0134] 각각의  $R^e$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_6$ 알킬, 할로, 또는 하이드록시이고;

[0135] 단, G가 사이클로알킬일 때,  $Z^2$ 는  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0136] 그리고 추가로 단 본 화합물은  ,  , 또는



[0137] 본 개시내용의 구현예 1C는 식 I의 화합물:



[0138]

[0139] 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이고, 여기서:

[0140]  $Z^2$ 는  $R^b$ 로 선택적으로 치환된 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로아릴은 1-3  $R^1$  기로 선택적으로 치환되고;

[0141]  $Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;

[0142]  $Z^5$ 는  $-Cy-L$ 이고;

[0143] Cy는 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 여기서 Cy는 1-2  $R^a$  기로 선택적으로 치환되고;

[0144] L은:

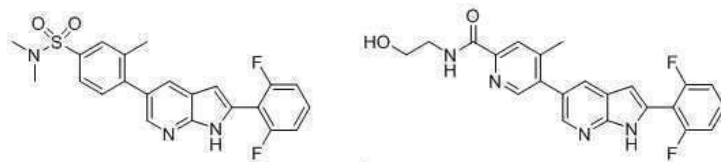
[0145]  $-C(O)NR^3R^4$ , 식중:

[0146]  $R^3$ 은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고

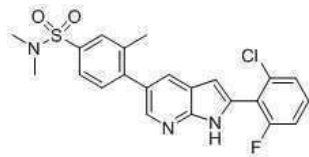
[0147]  $R^4$ 는 알콕시, 하이드록시알킬렌, 시아노, 시아노알킬렌, 아미노카보닐알킬, 또는  $-(C_0-C_3)$ 알킬-사이클로알킬- $(C_0-C_3)$ 알킬-CN으로, 여기서  $R^4$ 는 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고;

[0148] 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티 중 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는

- [0149]  $-C_1-C_3$ 알킬-헤테로사이클로알킬,  $-C(O)-$ 헤테로사이클로알킬,  $-N(H)-$ 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)-$ 사이클로알킬, 또는  $-O-$ 헤테로사이클로알킬로, 이들 각각은 1-3 G 기로 선택적으로 치환됨; 또는
- [0150]  $-C(O)-N(H)-O-R^5$  또는  $-NH-C(O)-R^c$ 로, 식중:
- [0151]  $R^5$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0152]  $R^c$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬임; 또는
- [0153]  $-SO_2-NR^6R^7$ ,  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ , 또는  $-N(H)-SO_2-NR^6R^7$ 로, 식중:
- [0154]  $R^6$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 사이클로알킬아미노, 또는 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 상기  $C_{1-6}$ 알킬, 알킬카보닐, 알킬설폰, 사이클로알킬아미노, 및 사이클로알킬은 1-3 G 기로 선택적으로 치환되고,
- [0155]  $R^7$ 은 수소 또는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0156] 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티를 형성하고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 모이어티의 1-2개의 탄소원자는 1-2 G 기로 치환됨; 또는
- [0157] 1-3 G 기로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;
- [0158]  $R^1$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬,  $-C(O)-$ 사이클로알킬,  $-C(O)$ 알킬, 시아노, 시아노알킬, 시아노사이클로알킬, 시아노사이클로알킬알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 할로, 할로알킬, 옥소, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬설폰, 알킬설폰, 알킬설폰알킬, 알킬카보닐아미노알킬, 알킬설폰아미노알킬, 1-2  $R^a$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-NR^6R^7$ ,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)O-$ 알킬, 1-2  $R^d$  기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 1-2  $R^e$  기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0159] 각각의 G는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 할로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미노알킬,  $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-아미노,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬, 옥소,  $-N(H)-C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-N(H)-C(O)-O-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬아미노, 알콕시, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고,
- [0160] 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 알킬, 옥소, 할로, 또는 하이드록시이고;
- [0161]  $R^b$ 는 할로,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시이고;
- [0162] 각각의  $R^d$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 옥소, 알킬아미노설폰, 알킬설폰, 알킬카보닐, 하이드록시알킬, 또는 하이드록시이고; 그리고
- [0163] 각각의  $R^e$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 또는 하이드록시이고;
- [0164] 단, G가 사이클로알킬일 때,  $Z^2$ 는  $C_3-C_6$ 사이클로알킬,  $-NR^6R^7$ , 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 알킬일고;



- [0165] 그리고 추가로 단 본 화합물은 , , 또는



이 아니다.

- [0166] 본 개시내용의 구현예 2는 구현예 1A, 1B, 또는 1C에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서:
- [0167]  $Z^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR^6R^7$ , 또는 하이드록시알킬렌으로 선택적으로 치환된 에틸렌이거나; 또는
- [0168]  $Z^2$ 는 페닐, 사이클로헥사닐, 사이클로헥세닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피롤릴, 디하이드로피롤릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로피라디닐, 테트라하이드로피리딜, 디하이드로티오피라닐, 디하이드로티오피라닐옥사이드, 디하이드로티오피라닐디옥사이드이고, 여기서 각각의  $Z^2$ 는 1-2  $R^1$  기로 선택적으로 치환되고;
- [0169]  $Z^3$ 은 수소 또는 할로이고;
- [0170] Cy는 페닐, 1H-인다졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소인돌리닐, 또는 티오펜이고, 여기서 Cy는 1-2  $R^a$  기로 선택적으로 치환되고;
- [0171] L은
- [0172]  $-C(O)NR^3R^4$ , 식중:
- [0173]  $R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0174]  $R^4$ 는 1-3 G 기로 선택적으로 치환된 시아노 또는 시아노- $C_{1-6}$ 알킬렌이고;
- [0175] 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1-2 G 기로 치환된 4-6 원 헤테로사이클로알킬 모이어터를 형성함; 또는
- [0176]  $-C(O)-N(H)-O-R^5$ , 식중
- [0177]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬임; 또는
- [0178]  $-SO_2-NR^6R^7$ ,  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ , 및  $-N(H)-SO_2-NR^6R^7$ , 식중:
- [0179]  $R^6$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{3-6}$ 사이클로알킬이고;
- [0180]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0181] 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1-2 G 기로 치환된 헤테로사이클로알킬 모이어터를 형성함;
- [0182] 1-2 G 기로 치환된 헤테로사이클로알킬;  $C_{1-3}$ 알킬-헤테로사이클로알킬,  $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬,  $-N(H)$ -헤테로사이클로알킬, 또는  $-O$ -헤테로사이클로알킬이고;
- [0183]  $R^1$ 은 수소, 사이클로알킬,  $-C(O)$ -사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 할로, 할로알킬, 옥소, 페닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR^6R^7$ ,  $-C(O)O$ -알킬, 또는 1-2  $R^e$  기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0184] 각각의 G는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 아미노,  $-NH-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $-(C_{1-6}알킬렌)-N(H)-C_{1-6}알킬$ ,



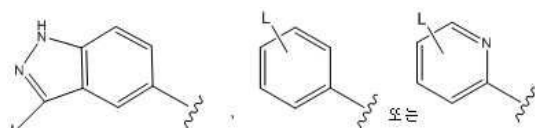
-CN, -C(O)-C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)-N(H)-C<sub>1-6</sub>알킬, -N(H)-C(O)-C<sub>1-6</sub>알킬, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -N(H)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>알킬, -N(H)-C(O)-N(H)-C<sub>1-6</sub>알킬, -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -N(H)-C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 5-6 원 헤테로사이클로알킬 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 단, G가 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬일 때, Z<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -C<sub>1-6</sub>알킬-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 또는 하이드록시알킬렌으로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0185] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 옥소, 할로 또는 하이드록시이다.

[0186] 본 개시내용의 구현예 3은 구현예 1A, 1B, 1C, 또는 2 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)-N(H)-O-R<sup>5</sup>, -N(H)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 또는 -N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이다.

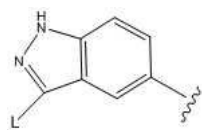
[0187] 본 개시내용의 구현예 4는 구현예 1A, 1B, 1C, 또는 2-3 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>이다.

[0188] 본 개시내용의 구현예 5(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 또는 2-4 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 Z<sup>5</sup>는



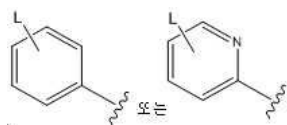
[0189] 이다.

[0190] 본 개시내용의 구현예 5(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4 또는 5(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 Z<sup>5</sup>는



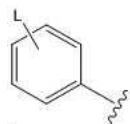
[0191] 이다.

[0192] 본 개시내용의 구현예 5(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4 또는 5(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 Z<sup>5</sup>는



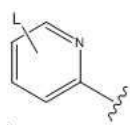
[0193] 이다.

[0194] 본 개시내용의 구현예 5(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4 또는 5(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 Z<sup>5</sup>는



[0195]

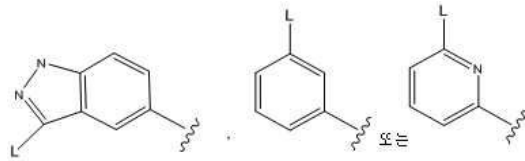
[0196] 본 개시내용의 구현예 5(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4 또는 5(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 Z<sup>5</sup>는



[0197]

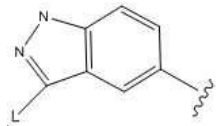
[0198] 본 개시내용의 구현예 6(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4 또는 5(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로,

여기서  $Z^5$ 는:



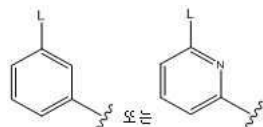
[0199]

[0200] 본 개시내용의 구현예 6(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a) 또는 6(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



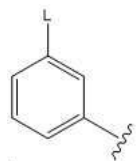
[0201]

[0202] 본 개시내용의 구현예 6(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a) 또는 6(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



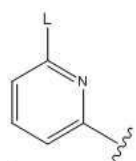
[0203]

[0204] 본 개시내용의 구현예 6(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a) 또는 6(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



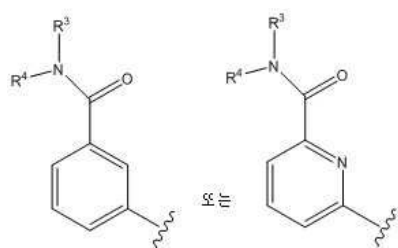
[0205]

[0206] 본 개시내용의 구현예 6(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a) 또는 6(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



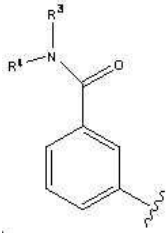
[0207]

[0208] 본 개시내용의 구현예 7(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a) 또는 6(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



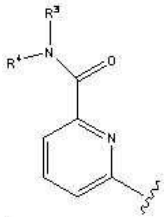
[0209]

[0210] 본 개시내용의 구현예 7(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a) 또는 7(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



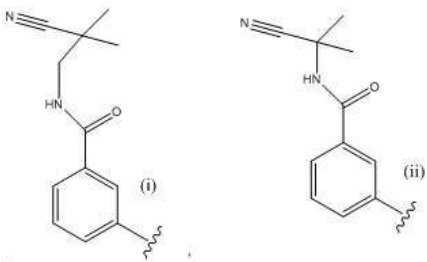
[0211]

[0212] 본 개시내용의 구현예 7(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a) 또는 7(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:

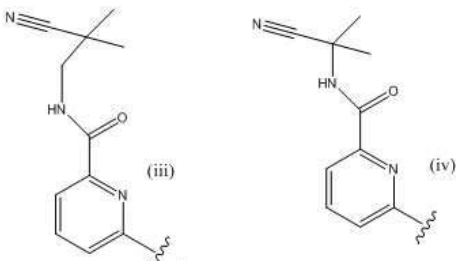


[0213]

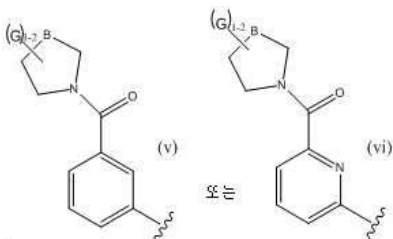
[0214] 본 개시내용의 구현예 8(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a) 또는 7(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는:



[0215]



[0216]



[0217]

[0218] 여기서 B는 결합, 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0219] 본 개시내용의 구현예 8(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (i), (ii), (iii) 또는 (iv)이다.

[0220] 본 개시내용의 구현예 8(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (i) 또는 (ii)이다.

[0221] 본 개시내용의 구현예 8(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합

물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (iii) 또는 (iv)이다.

[0222] 본 개시내용의 구현예 8(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (v) 또는 (iv)이다.

[0223] 본 개시내용의 구현예 8(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (i)이다.

[0224] 본 개시내용의 구현예 8(f)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (ii)이다.

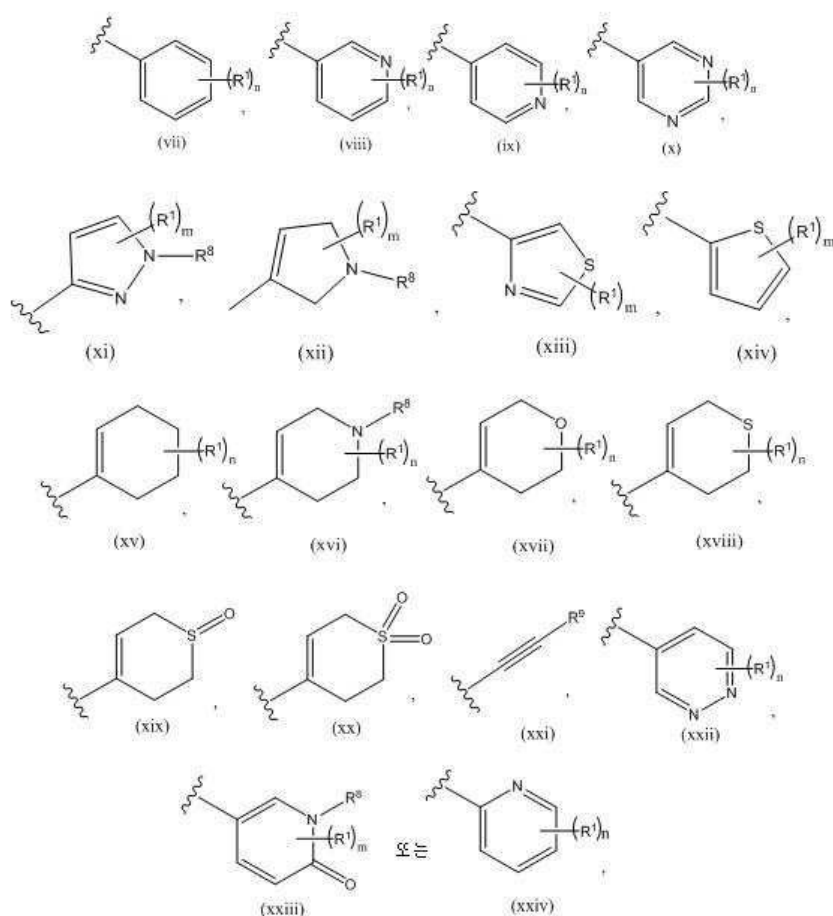
[0225] 본 개시내용의 구현예 8(g)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (iii)이다.

[0226] 본 개시내용의 구현예 8(h)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (iv)이다.

[0227] 본 개시내용의 구현예 8(i)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (v)이다.

[0228] 본 개시내용의 구현예 8(j)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), 7(a) 또는 8(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 8(a)에서의 모이어티 (vi)이다.

[0229] 본 개시내용의 구현예 9(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c) 또는 8(a)-8(j) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^2$ 는:



[0230]

[0231] 이고, 여기서

- [0232] m은 0-2이고;
- [0233] n은 0-3이고;
- [0234]  $R^8$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $-C(=O)O-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-C(=O)C_{3-6}$ 사이클로알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 5-6 원 헤테로 사이클로알킬- $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이고; 그리고
- [0235]  $R^9$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 아릴,  $-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR^6R^7$ , 하이드록시- $C_{1-6}$ 알킬렌 또는 하이드록시이다.
- [0236] 본 개시내용의 구현예 9(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (viii), (ix), (x), (xxii), (xxiii) 또는 (xxiv)이다.
- [0237] 본 개시내용의 구현예 9(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xi), (xii), (xiii) 또는 (xiv)이다.
- [0238] 본 개시내용의 구현예 9(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xv), (xvi), (xvii) 또는 (xviii)이다.
- [0239] 본 개시내용의 구현예 9(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (vii)이다.
- [0240] 본 개시내용의 구현예 9(f)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (viii)이다.
- [0241] 본 개시내용의 구현예 9(g)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (ix)이다.
- [0242] 본 개시내용의 구현예 9(h)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (x)이다.
- [0243] 본 개시내용의 구현예 9(i)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xi)이다.
- [0244] 본 개시내용의 구현예 9(j)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xii)이다.
- [0245] 본 개시내용의 구현예 9(k)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xiii)이다.
- [0246] 본 개시내용의 구현예 9(l)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xiv)이다.
- [0247] 본 개시내용의 구현예 9(m)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xv)이다.
- [0248] 본 개시내용의 구현예 9(n)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xvi)이다.
- [0249] 본 개시내용의 구현예 9(o)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xvii)이다.

[0250] 본 개시내용의 구현예 9(p)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xviii)이다.

[0251] 본 개시내용의 구현예 9(q)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xix)이다.

[0252] 본 개시내용의 구현예 9(r)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xx)이다.

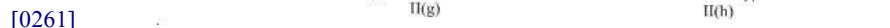
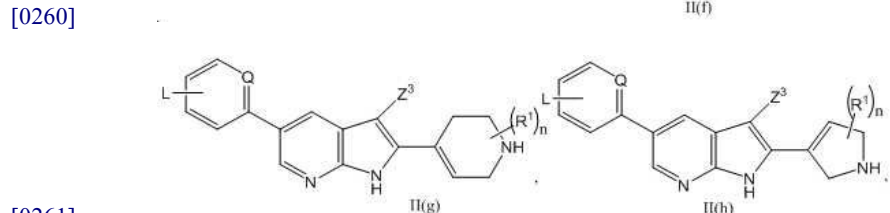
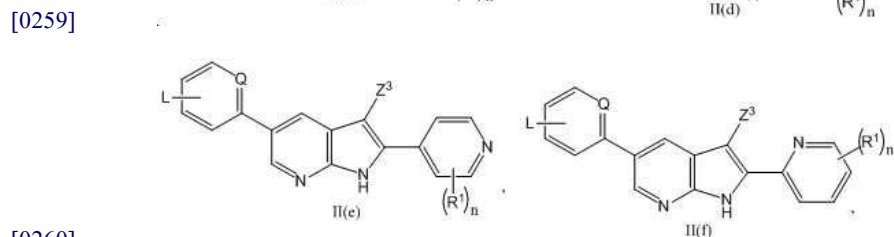
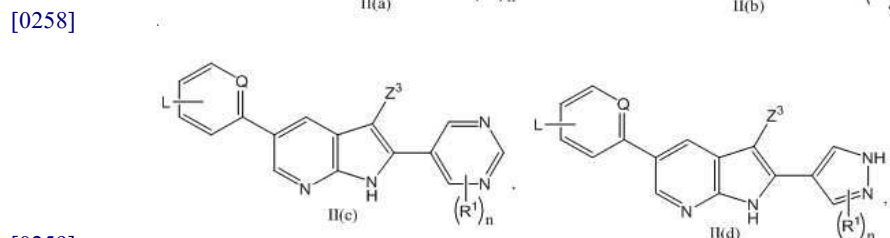
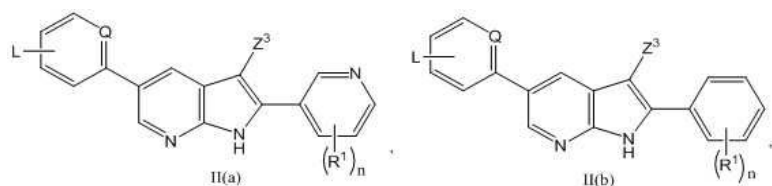
[0253] 본 개시내용의 구현예 9(s)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xxi)이다.

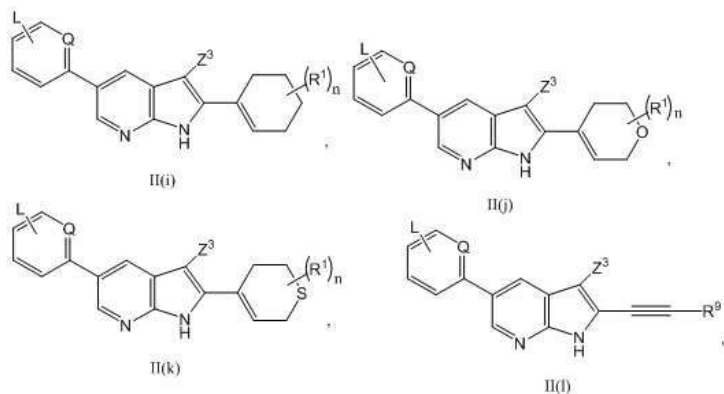
[0254] 본 개시내용의 구현예 9(t)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xxii)이다.

[0255] 본 개시내용의 구현예 9(u)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xiii)이다.

[0256] 본 개시내용의 구현예 9(v)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j) 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $Z^5$ 는 구현예 9(a)에서의 모이어티 (xxiv)이다.

[0257] 본 개시내용의 구현예 10(a)는 다음과 같은 식:





[0262]

[0263]

중 하나 또는 상기 식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 또는 (9a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 식중:

[0264]

Q는 N 또는 CH이고; 그리고

[0265]

n은 0-2이다.

[0266]

본 개시내용의 구현예 10(b)는 식 II(a), II(c), II(e), II(f) 또는 II(g) 중 하나 또는 식 II(a), II(c), II(e), II(f) 또는 II(g)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0267]

본 개시내용의 구현예 10(c)는 식 II(j) 또는 II(k) 중 하나 또는 식 II(j) 또는 II(k)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0268]

본 개시내용의 구현예 10(d)는 식 II(b) 또는 II(i) 중 하나 또는 식 II(b) 또는 II(i)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0269]

본 개시내용의 구현예 10(e)는 식 II(d) 또는 II(h) 중 하나 또는 식 II(d) 또는 II(h)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0270]

본 개시내용의 구현예 10(f)는 식 II(l) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0271]

본 개시내용의 구현예 10(g)는 식 II(a) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0272]

본 개시내용의 구현예 10(h)는 식 II(b) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0273]

본 개시내용의 구현예 10(i)는 식 II(c) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0274]

본 개시내용의 구현예 10(k)는 식 II(d) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0275]

본 개시내용의 구현예 10(m)는 식 II(e) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른



화합물에 관한 것이다.

[0276] 본 개시내용의 구현예 10(n)는 식 II(f) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0277] 본 개시내용의 구현예 10(o)는 식 II(g) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

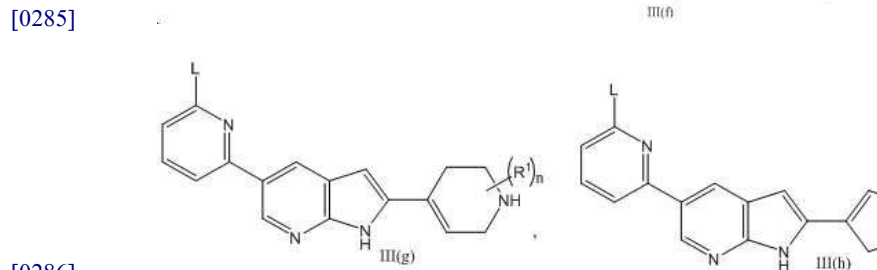
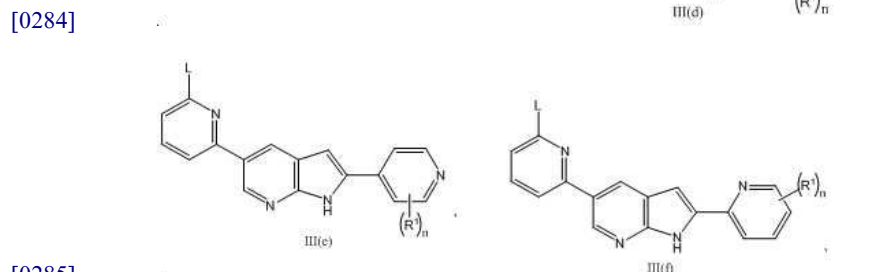
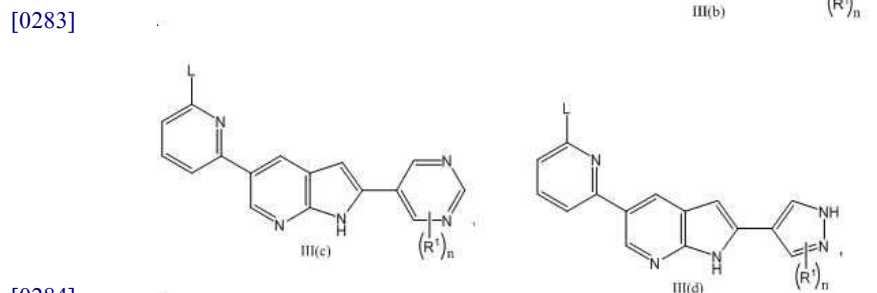
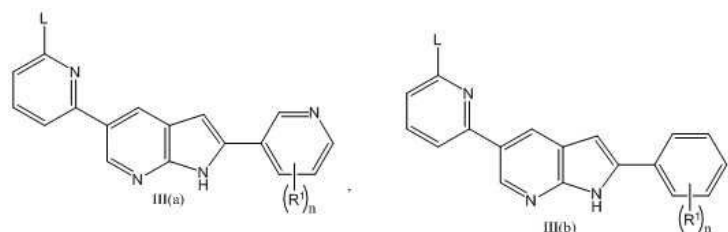
[0278] 본 개시내용의 구현예 10(p)는 식 II(h) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0279] 본 개시내용의 구현예 10(q)는 식 II(i) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

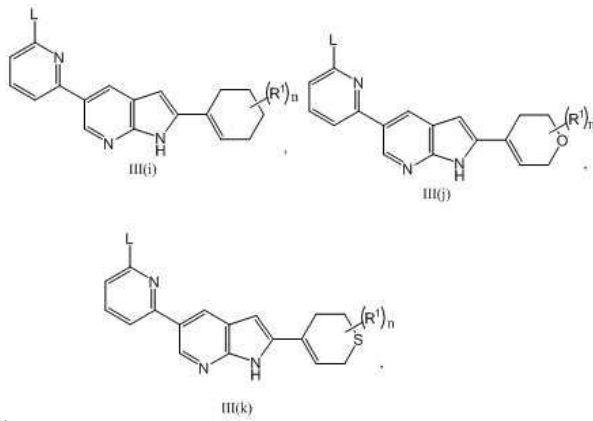
[0280] 본 개시내용의 구현예 10(r)는 식 II(j) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0281] 본 개시내용의 구현예 10(s)는 식 II(k) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), (9a) 또는 10(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0282] 본 개시내용의 구현예 11(a)는 다음과 같은 식:







[0287]

[0288] 중 하나 또는 상기 식 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 또는 (10a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 식중:

[0289] n은 0-2이고;

[0290] L은  $-C(O)NR^3R^4$  이고;

[0291]  $R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0292]  $R^4$ 는 할로 또는 하이드록시로 선택적으로 치환된 시아노 또는 시아노- $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

[0293] 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 연결되어 1-2 G 기로 치환된 4-6 원 헤테로사이클로알킬 모이티를 형성한다.

[0294] 본 개시내용의 구현예 11(b)는 식 III(a), III(c), III(e), III(f) 또는 III(g) 중 하나 또는 식 III(a), III(c), III(e), III(f) 또는 III(g)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0295] 본 개시내용의 구현예 11(c)는 식 III(b) 또는 III(i) 중 하나 또는 식 III(b) 또는 III(i)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0296] 본 개시내용의 구현예 11(d)는 식 III(j) 또는 III(k) 중 하나 또는 식 III(j) 또는 III(k)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

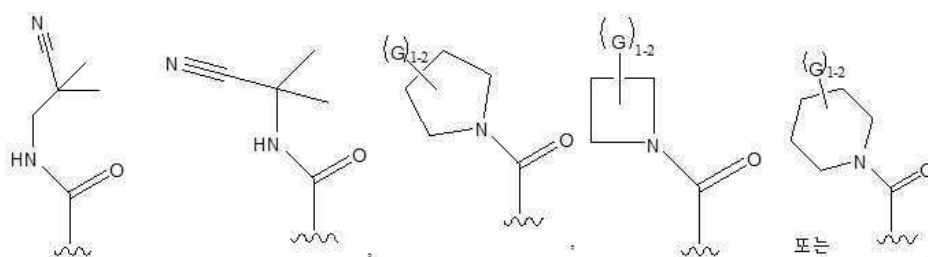
[0297] 본 개시내용의 구현예 11(e)는 식 III(b) 또는 III(i) 중 하나 또는 식 III(b) 또는 III(i)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0298] 본 개시내용의 구현예 11(f)는 식 III(d) 또는 III(h) 중 하나 또는 식 III(d) 또는 III(h)의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0299] 본 개시내용의 구현예 11(g)는 식 III(a) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0300] 본 개시내용의 구현예 11(h)는 식 III(b) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

- [0301] 본 개시내용의 구현예 11(i)는 식 III(c) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0302] 본 개시내용의 구현예 11(j)는 식 III(d) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0303] 본 개시내용의 구현예 11(k)는 식 III(e) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0304] 본 개시내용의 구현예 11(l)는 식 III(f) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0305] 본 개시내용의 구현예 11(m)는 식 III(g) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0306] 본 개시내용의 구현예 11(n)는 식 III(h) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0307] 본 개시내용의 구현예 11(o)는 식 III(i) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0308] 본 개시내용의 구현예 11(p)는 식 III(j) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0309] 본 개시내용의 구현예 11(q)는 식 III(k) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a), 6(a), (9a), 10(a) 또는 11(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0310] 본 개시내용의 구현예 12(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 또는 11(a)-11(q) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 다음과 같은 모이어티 중 하나이다:



- [0311]
- [0312] 본 개시내용의 구현예 12(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxv) 또는 (xxvi)이다.
- [0313] 본 개시내용의 구현예 12(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxvii), (xxviii) 또는 (xxix)이다.
- [0314] 본 개시내용의 구현예 12(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-

9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxv)이다.

[0315] 본 개시내용의 구현예 12(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxvi)이다.

[0316] 본 개시내용의 구현예 12(f)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxvii)이다.

[0317] 본 개시내용의 구현예 12(g)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxviii)이다.

[0318] 본 개시내용의 구현예 12(h)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 L은 구현예 12(a)에서의 모이어티 (xxix)이다.

[0319] 본 개시내용의 구현예 13은 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-CN, 시아노, -(C<sub>1-3</sub>알킬렌)-C<sub>1-3</sub>알콕시, 헤테로사이클로알킬, -C(O)-C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이다.

[0320] 본 개시내용의 구현예 14(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h) 또는 13 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, 사이클로프로필, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-CN, 시아노, 메톡시-(C<sub>1-3</sub>알킬렌)-, 피페리디닐, 모폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 또는 -C(O)-사이클로프로필이다.

[0321] 본 개시내용의 구현예 14(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0322] 본 개시내용의 구현예 14(c)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>이다.

[0323] 본 개시내용의 구현예 14(d)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CHF<sub>2</sub>이다.

[0324] 본 개시내용의 구현예 14(e)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>F이다.

[0325] 본 개시내용의 구현예 14(f)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 -CF<sub>3</sub>이다.

[0326] 본 개시내용의 구현예 14(g)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13 또는 14(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 R<sup>1</sup>은 사이클로프로필이다.

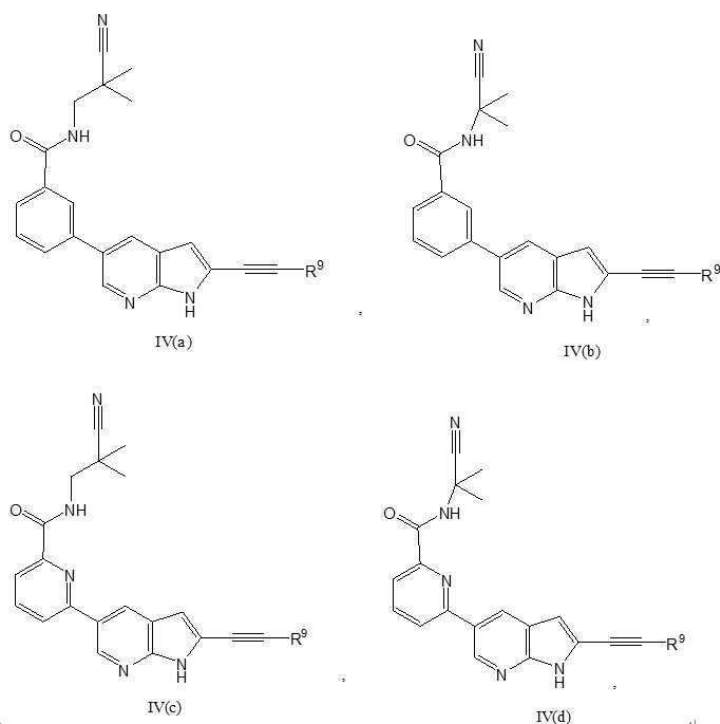
[0327] 본 개시내용의 구현예 14(h)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 또는 13 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은  $-(C_1-C_3)$ 알킬렌-CN또는시아노이다.

[0328] 본 개시내용의 구현예 14(i)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 또는 13 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 메톡시- $-(C_1-C_3)$ 알킬렌-이다.

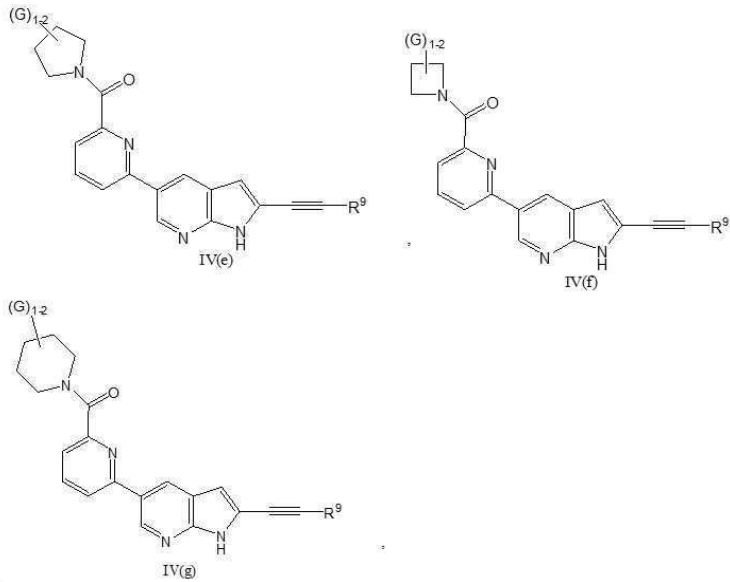
[0329] 본 개시내용의 구현예 14(j)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 또는 13 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은 피페리디닐, 모폴리닐, 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0330] 본 개시내용의 구현예 14(k)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a) -6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 또는 13 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^1$ 은  $-C(O)-$ 사이클로프로필이다.

[0331] 본 개시내용의 구현예 15는 다음과 같은 식:



[0332]

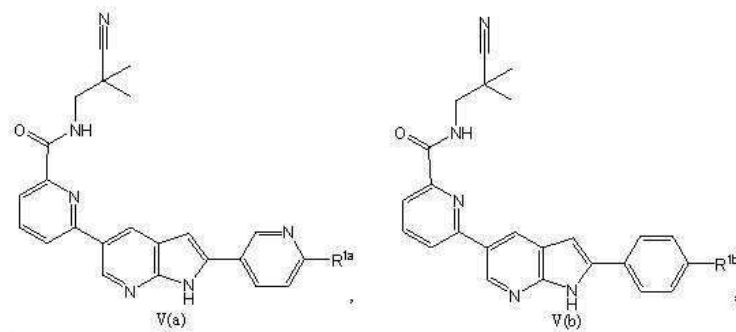


[0333]

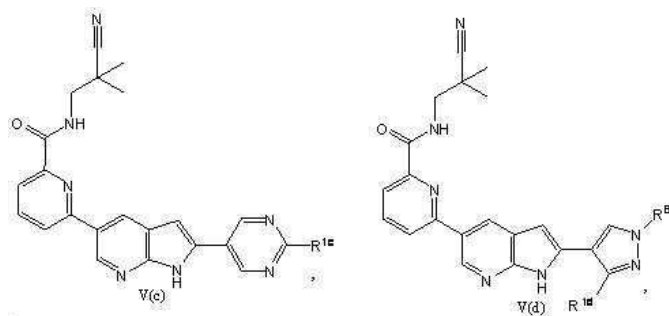
[0334] 중 하나 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 9(a) 또는 12(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^9$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐,  $-(C_{1-6}$ 알킬렌)- $NR^6R^7$ , 또는 하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬렌이다.

[0335]

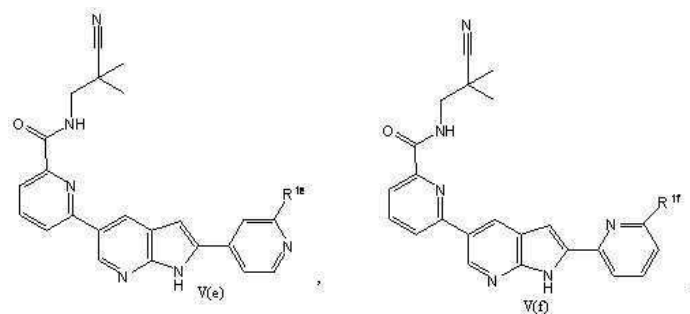
본 개시내용의 구현예 16은 다음과 같은 식:



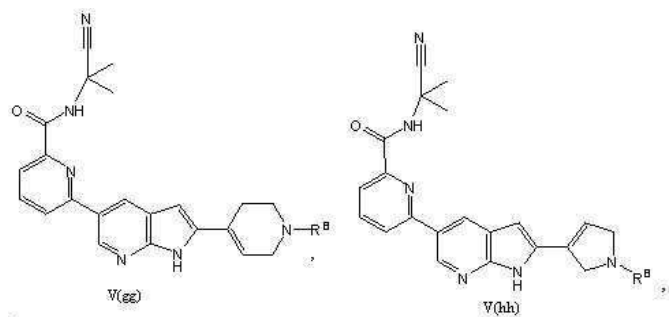
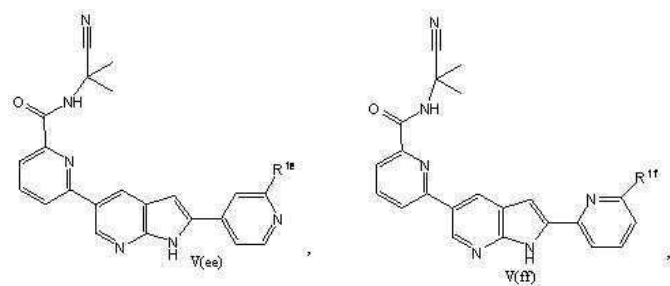
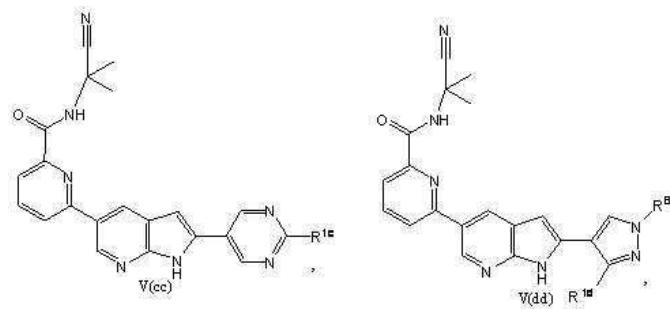
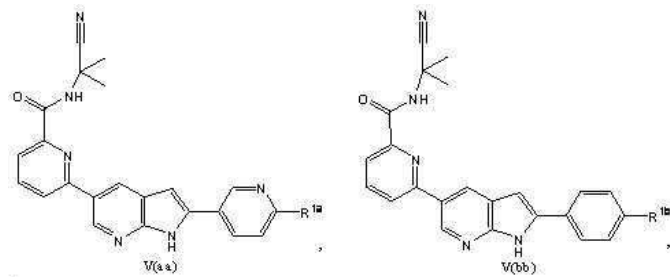
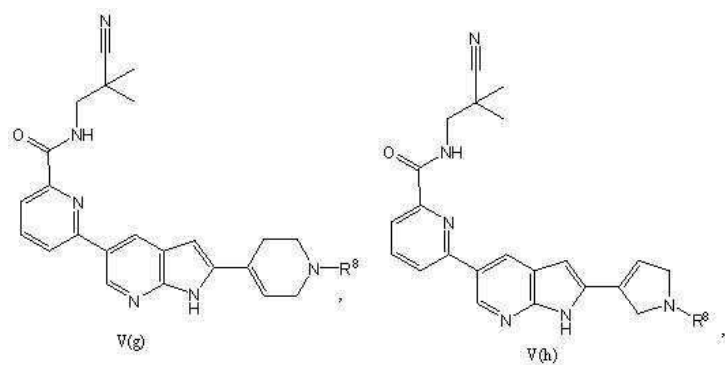
[0336]

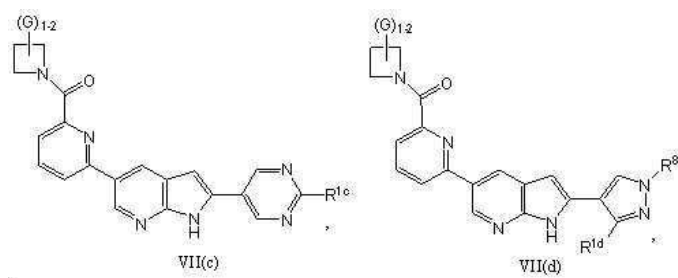
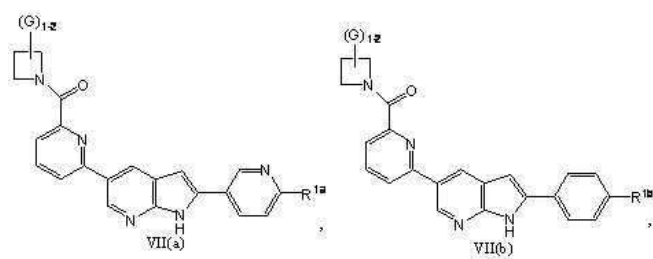
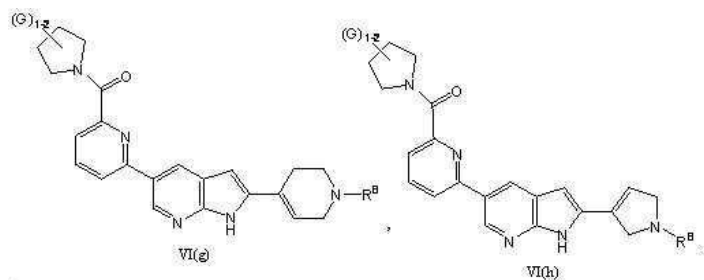
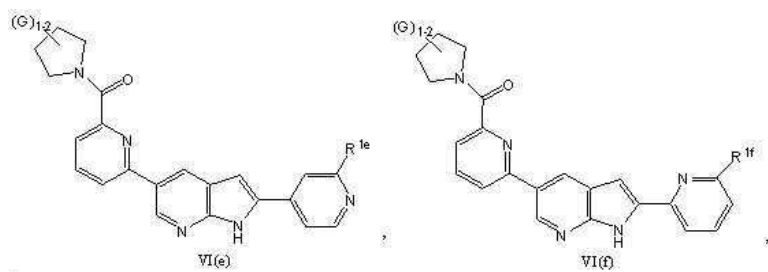
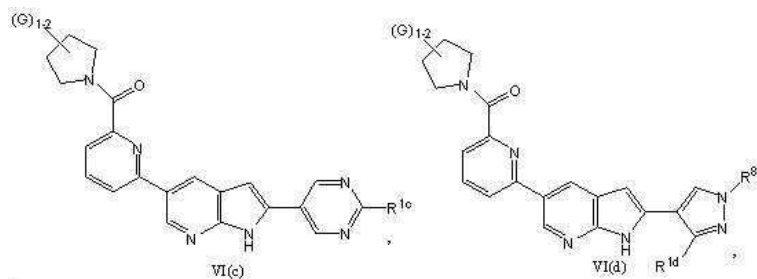
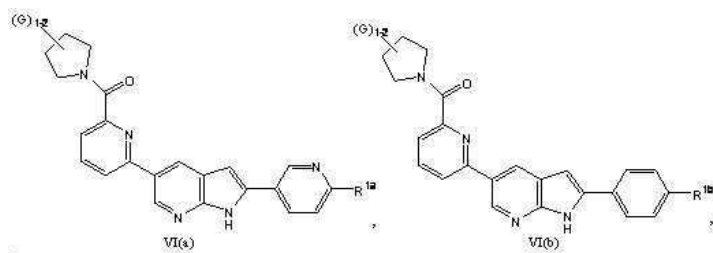


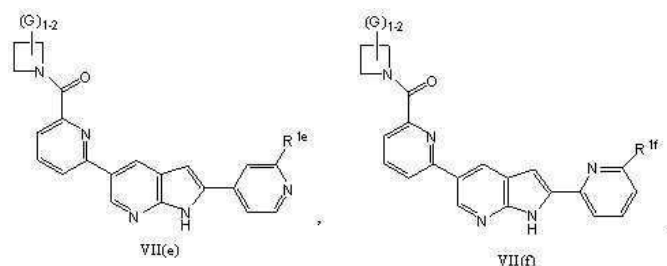
[0337]



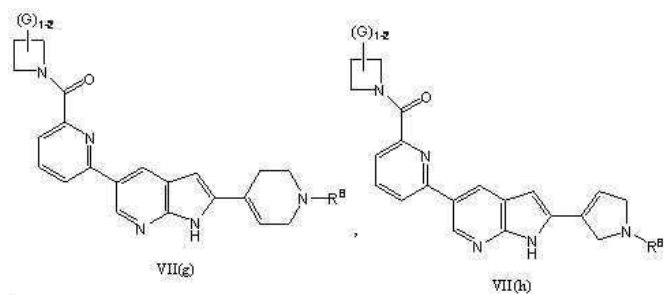
[0338]



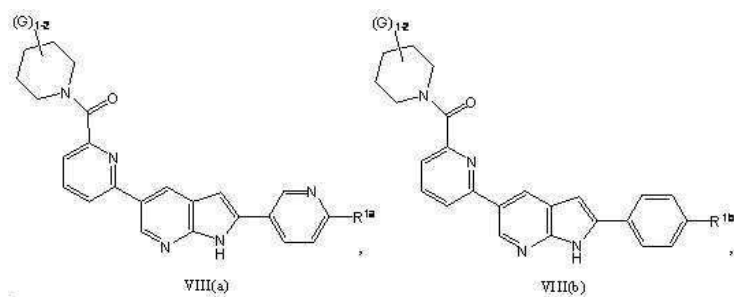




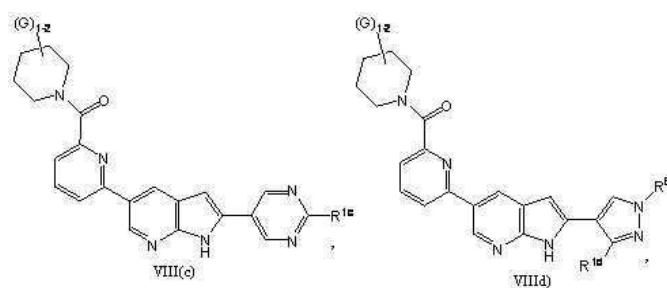
[0350]



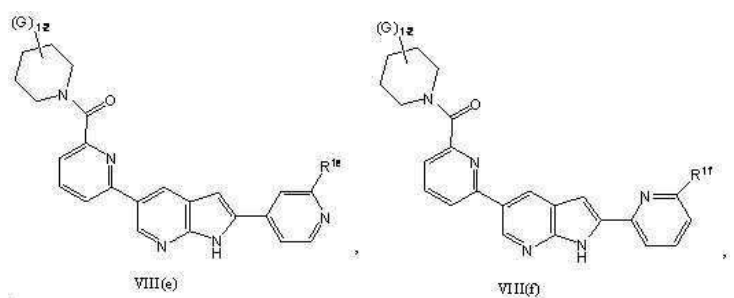
[0351]



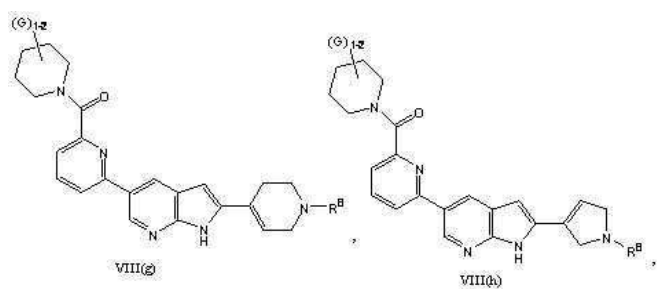
[0352]



[0353]



[0354]



[0355]



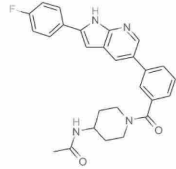
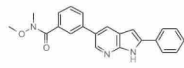
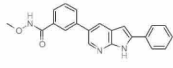
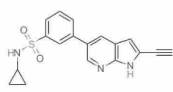
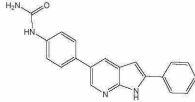
- [0356] 중 하나 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 또는 12(a)-12(h), 13, 또는 14(a)-14(k) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 각각의  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ , 및  $R^{1f}$ 는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 또는 14(a)-14(k) 중 어느 하나에서의  $R^1$ 과 같이 정의된다.
- [0357] 본 개시내용의 구현예 17(a)는 식 V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), V(f), V(g), V(h), V(aa), V(bb), V(cc), V(dd), V(ee), V(ff), V(gg), V(hh) 중 어느 하나 또는 식 V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), V(f), V(g), V(h), V(aa), V(bb), V(cc), V(dd), V(ee), V(ff), V(gg), V(hh) 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0358] 본 개시내용의 구현예 17(b)는 식 V(a) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0359] 본 개시내용의 구현예 17(c)는 식 V(b) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0360] 본 개시내용의 구현예 17(d)는 식 V(c) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0361] 본 개시내용의 구현예 17(e)는 식 V(d) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0362] 본 개시내용의 구현예 17(f)는 식 V(e) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0363] 본 개시내용의 구현예 17(g)는 식 V(f) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0364] 본 개시내용의 구현예 17(h)는 식 V(g) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0365] 본 개시내용의 구현예 17(i)는 식 V(h) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0366] 본 개시내용의 구현예 17(j)는 식 V(aa) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0367] 본 개시내용의 구현예 17(k)는 식 V(bb) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0368] 본 개시내용의 구현예 17(l)는 식 V(cc) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0369] 본 개시내용의 구현예 17(m)는 식 V(dd) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0370] 본 개시내용의 구현예 17(n)는 식 V(ee) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0371] 본 개시내용의 구현예 17(o)는 식 V(ff) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0372] 본 개시내용의 구현예 17(p)는 식 V(gg) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0373] 본 개시내용의 구현예 17(q)는 식 V(hh) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.

- [illegible]

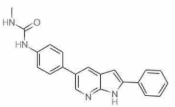
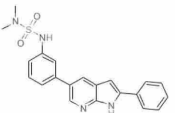
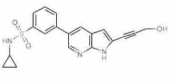
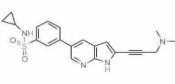
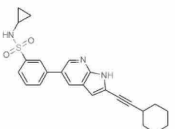
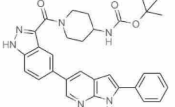
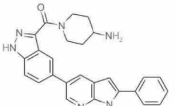
이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.

- [0394] 본 개시내용의 구현예 18(u)는 식 VIII(d) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0395] 본 개시내용의 구현예 18(v)는 식 VIII(e) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0396] 본 개시내용의 구현예 18(w)는 식 VIII(f) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0397] 본 개시내용의 구현예 18(x)는 식 VIII(g) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0398] 본 개시내용의 구현예 18(y)는 식 VIII(h) 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체를 갖는 구현예 16에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0399] 본 개시내용의 구현예 19는 구현예 16, 17(a) 또는 18(a) 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서:
- [0400]  $R^{1a}$ 는 수소, 사이클로프로필,  $-OC(H)(CH_3)_2$ , 모폴리닐,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  또는 F이고;
- [0401]  $R^{1b}$ 는 수소, F, 시아노, 사이클로프로필 또는 시아노사이클로프로필이고;
- [0402]  $R^{1c}$ 는 수소, 사이클로프로필, 메톡시,  $-OC(H)(CH_3)_2$ , 피롤리디닐, 에톡시,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  또는  $-CHF_2$ 이고;
- [0403]  $R^{1d}$ 는 수소 또는  $-CH_3$ 이고;
- [0404]  $R^{1e}$ 는 수소, 메톡시, 사이클로프로필, 메톡시, 모폴리닐,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_3$ , 피롤리디닐 또는 F이고;
- [0405]  $R^{1f}$ 는 수소 또는 사이클로프로필이고; 그리고
- [0406]  $R^8$ 은 수소,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OC(CH_3)_3$ , 사이클로프로필,  $-C(O)$ 사이클로프로필,  $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -모폴리닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -테트라하이드로푸라닐,  $-(CH_2)_{0-2}$ -피페리디닐,  $CH_3$ ,  $-CF_3$  또는  $-CHF_2$ 이다.
- [0407] 본 개시내용의 구현예 20은 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a), (9a), 10(a), 11(a), 또는 12(a), 13, 14(a), 15, 16, 17(a), 18(a)-18(y) 또는 19 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 G는  $-NH_2$ ,  $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(H)-C_{1-6}$ 알킬,  $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 할로,  $-N(H)-C_3-6$ 사이클로알킬,  $-C_{1-6}$ 알콕시,  $-C_4-6$ 헤테로사이클로알킬,  $-C_5-6$ 헤테로아릴,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-3}$ 알킬렌- $N(H)-C_{1-3}$ 알킬이다.
- [0408] 본 개시내용의 구현예 21은 구현예 20에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서 G는  $-NH_2$ ,  $-N(H)C(O)-C_{1-4}$ 알킬,  $-C(O)-N(H)-C_{1-4}$ 알킬,  $-N(H)-C(O)-N(H)-C_{1-4}$ 알킬,  $-N(H)-S(O)_2-C_{1-3}$ 알킬,  $-N(H)-CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-C_{1-3}$ 알킬,  $-CF_3$ , 플루오로,  $-N(H)-C_3-6$ 사이클로알킬,  $-C_{1-3}$ 알콕시, 모폴리닐, 이미다졸릴,  $-CN$ ,  $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-2}$ 알킬렌- $N(H)-CH_3$ 이다.
- [0409] 본 개시내용의 구현예 22는 본 명세서에서 기재된 구현예 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것으로, 여기서  $R^a$ 는 옥소, 플루오로, 클로로, 또는 하이드록시이다.
- [0410] 본 개시내용의 구현예 23(a)는 표 1의 화합물 또는 상기 화합물 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이다:

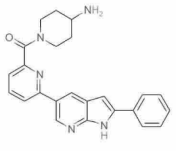
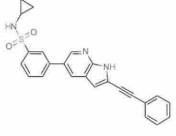
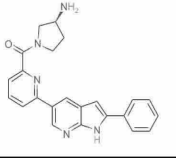
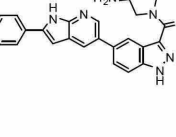
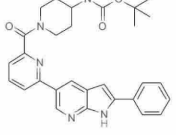
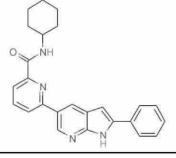
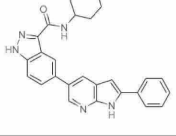
표 1

구조	화합물명	(M+H) <sup>+</sup>	P 값
	N-[1-[3-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤조일]-4-피페리딜]아세트아미드	457.30	P-0001
	N-메톡시-N-메틸-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드	358.15	P-0002
	N-메톡시-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드	344.10	P-0003
	N-사이클로프로필-3-(2-에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤젠설포아미드	338.10	P-0004
	[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아	329.12	P-0005

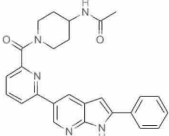
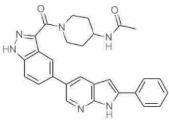
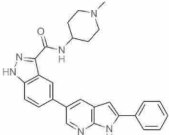
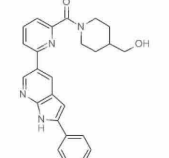
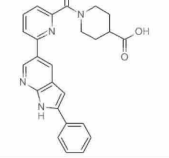
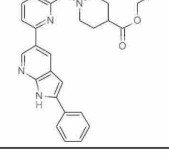
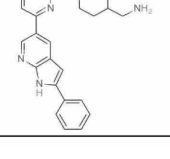
[0411]

	1-메틸-3-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아	343.23	P-0006
	5-[3-(디메틸설파모일아미노)페닐]-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	393.4	P-0007
	N-사이클로프로필-3-[2-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포아미드	367.95	P-0008
	N-사이클로프로필-3-[2-[3-(디메틸아미노)프로프-1-인일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포아미드	395.20	P-0009
	3-[2-(2-사이클로헥실에틸닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설포아미드	420.25	P-0010
	tert-부틸 N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트	537.00	P-0011
	(4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	436.90	P-0012

[0412]

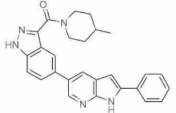
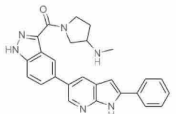
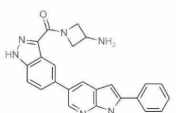
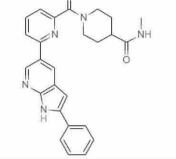
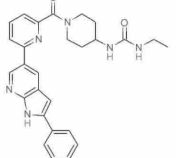
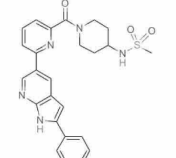
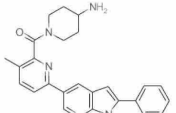
	(4-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	397.90	P-0013
	N-사이클로프로필-3-[2-(2-페닐에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설포나미드	414.20	P-0014
	키랄 [(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	383.85	P-0015
	[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	422.90	P-0016
	tert-부틸 N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트	498.00	P-0017
	N-(4-아미노사이클로헥실)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	411.95	P-0018
	N-(4-아미노사이클로헥실)-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카복사미드	450.95	P-0019

[0413]

	N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드	439.90	P-0020
	N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드	478.95	P-0021
	N-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카복사미드	451.15	P-0022
	[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	413.25	P-0023
	1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실산	427.25	P-0024
	에틸 1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트	455.25	P-0025
	[4-(아미노메틸)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.25	P-0026

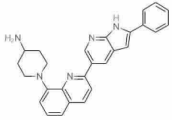
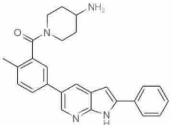
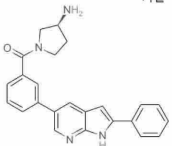
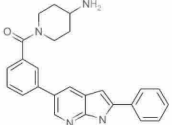
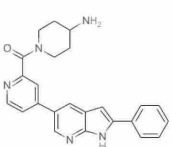
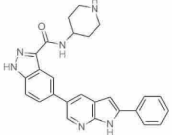
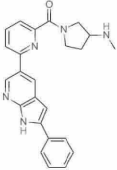
[0414]



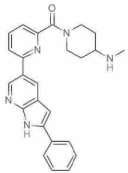
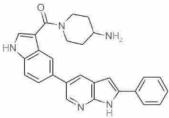
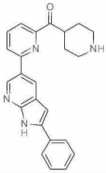
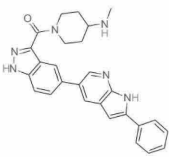
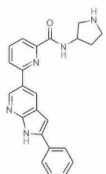
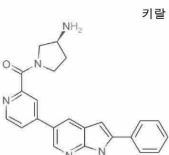
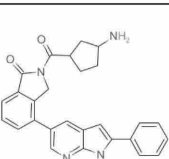
	(4-메틸-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	435.95	P-0027
	[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	436.9	P-0028
	(3-아미노아제티딘-1-일)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	409.20	P-0029
	N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복사미드	440.30	P-0030
	1-에틸-3-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]우레아		P-0031
	N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]메탄설포아미드	476.30	P-0032
	(4-아미노-1-피페리딜)-[3-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	411.90	P-0033

[0415]

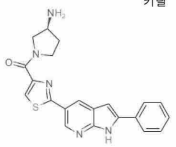
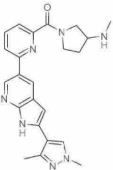
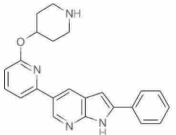
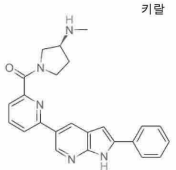
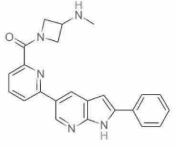
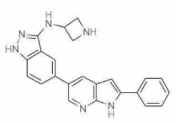
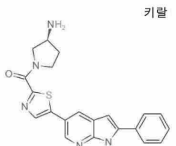


	1-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8-퀴놀릴]피페리딘-4-아민	420.25	P-0034
	(4-아미노-1-피페리딜)-[2-메틸-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온	410.95	P-0035
 키랄	[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온	382.85	P-0036
	(4-아미노-1-피페리딜)-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온	396.90	P-0037
	(4-아미노-1-피페리딜)-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	397.90	P-00038
	5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딜)-1H-인다졸-3-카복사미드	436.95	P-0039
	[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	398.25	P-0040

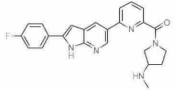
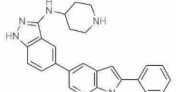
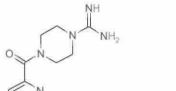
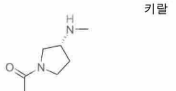
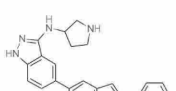
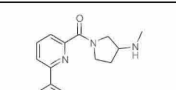
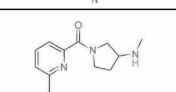
[0416]

	[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.30	P-0041
	(4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인돌-3-일]메탄온	435.90	P-0042
	[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]-[4-피페리딜]메탄온	383.25	P-0043
	[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온	451.25	P-0044
	6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-피리딘-2-카복사미드	384.20	P-0045
 키랄	[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	383.90	P-0046
	2-(3-아미노사이클로펜탄카보닐)-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이소인돌린-1-온	437.47	P-0047

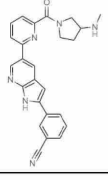
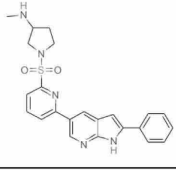
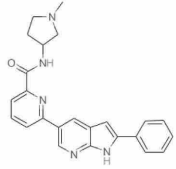
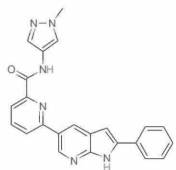
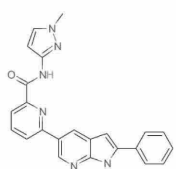
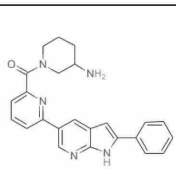
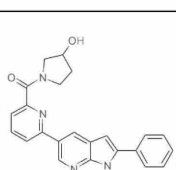
[0417]

	[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-4-일]메탄온	389.80	P-0048
	[6-[2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온	416.30	P-0049
	2-페닐-5-[6-(4-피페리딜옥시)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	372.05	P-0050
	[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	398.25	P-0051
	[3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	384.25	P-0052
	N-(아제티딘-3-일)-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-아민	381.85	P-0053
	[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-2-일]메탄온	389.80	P-0054

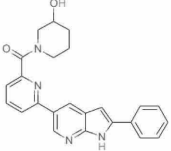
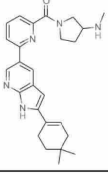
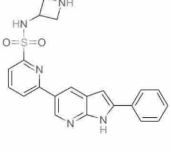
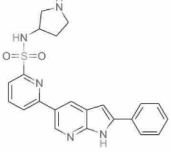
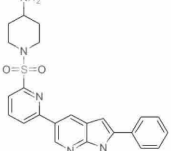
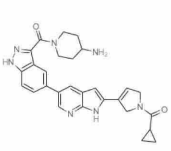
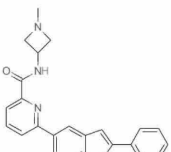
[0418]

	[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온	416.25	P-0055
	5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민	408.90	P-0056
	4-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페라진-1-카복사미딘	426.3	P-0057
 키랄	[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	398.25	P-0058
	5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-1H-인다졸-3-아민	396.10	P-0059
	[6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온	429.30	P-0060
	[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온	470.30	P-0061

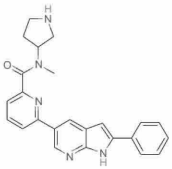
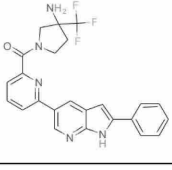
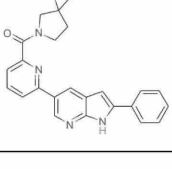
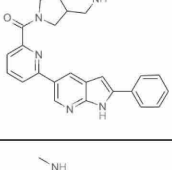
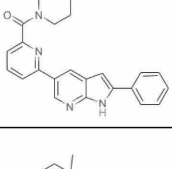
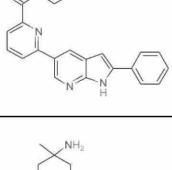
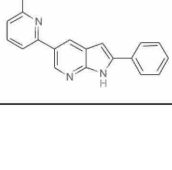
[0419]

	3-[5-[6-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]벤조트리azole	423.30	P-0062
	N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설폰닐]피롤리딘-3-아민	434.20	P-0063
	N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	398.15	P-0064
	N-(1-메틸피라졸-4-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	395.15	P-0065
	N-(1-메틸피라졸-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	395.15	P-0066
	(3-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	398.15	P-0067
	(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	385.55	P-0068

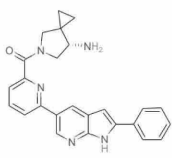
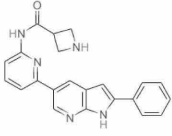
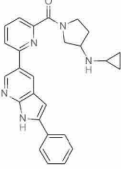
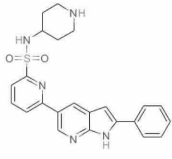
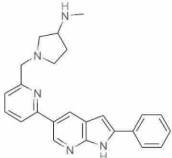
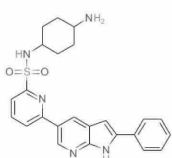
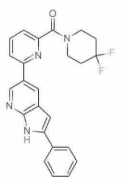
[0420]

	(3-하이드록시-1-피페리딜)- [6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일)-2- 피리딜]메탄온	<b>399.35</b>	<b>P-0069</b>
	[6-[2-(4,4- 디메틸사이클로헥센-1-일)- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일]-2-피리딜]-[3- (메틸아미노)피롤리딘-1- 일]메탄온	<b>430.35</b>	<b>P-0070</b>
	N-(아제티딘-3-일)-6-(2-페닐- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일)피리딘-2-설포아미드	<b>406.00</b>	<b>P-0071</b>
	6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘- 3-일-피리딘-2-설포아미드	<b>420.10</b>	<b>P-0072</b>
	1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일)-2- 피리딜]설포닐]피페리딘-4- 아민	<b>433.85</b>	<b>P-0073</b>
	(4-아미노-1-피페리딜)-[5-[2- [1-(사이클로프로판카보닐)- 2,5-디하이드로피롤-3-일]- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일]-1H-인다졸-3-일]메탄온	<b>496.05</b>	<b>P-0074</b>
	N-(1-메틸아제티딘-3-일)-6- (2-페닐-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일)피리딘-2- 카복사미드	<b>384.3</b>	<b>P-0075</b>

[0421]

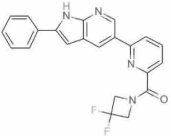
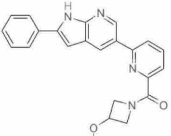
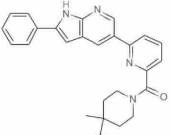
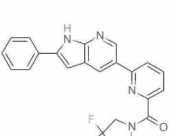
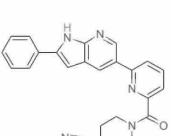
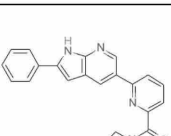
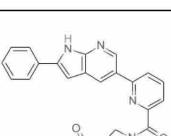
	N-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-피리딘-2-카복사미드	398.2	P-0076
	[3-아미노-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	452.2	P-0077
	(3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	398.2	P-0078
	[3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.6	P-0079
	[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.6	P-0080
	(4-아미노-4-메틸-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.3	P-0081
	(3-아미노-3-메틸-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	412.3	P-0082

[0422]

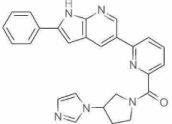
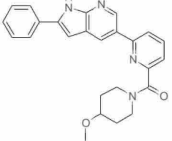
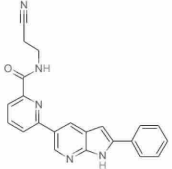
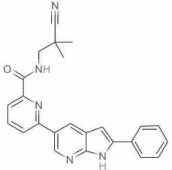
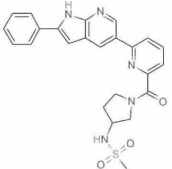
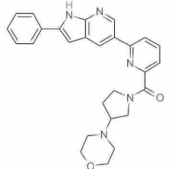
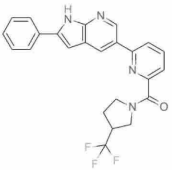
	[(7S)-7-아미노-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	410.5	P-0083
	N-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]아제티딘-3-카복사미드	369.85	P-0084
	[3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	424.30	P-0085
	6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딜)피리딘-2-설포아미드	433.90	P-0086
	N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메틸]피롤리딘-3-아민	383.95	P-0087
	N-(4-아미노사이클로헥실)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드	447.95	P-0088
	(4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	419.25	P-0089

[0423]

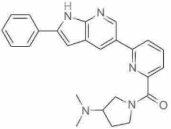
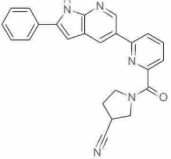
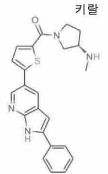
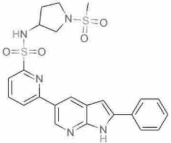
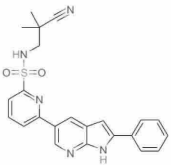
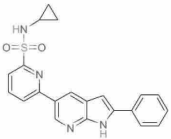
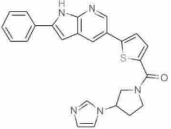


	(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	391.15	P-0090
	(3-메톡시아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	385.20	P-0091
	메틸 4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트	455.30	P-0092
	(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	405.2	P-0093
	4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카보니트릴	422.30	P-0094
	(3-메톡시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	399.25	P-0095
	N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카복사미드	426.30	P-0096

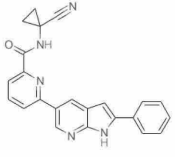
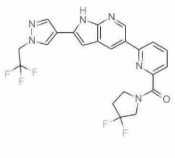
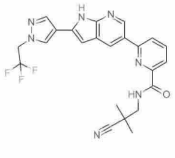
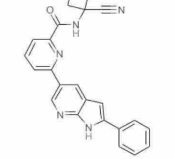
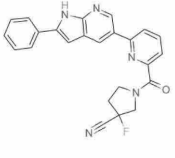
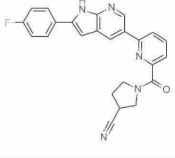
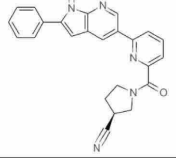
[0424]

	(3-이미다졸-1-일피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	435.30	P-0097
	(4-메톡시-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	413.30	P-0098
	N-(2-시아노에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	368.1	P-0099
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	396.4	P-0100
	N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-일]메탄설폰아미드	462.25	P-0101
	(3-모폴리노피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	452.25	P-0102
	[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]-[3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]메탄온	437.25	P-0103

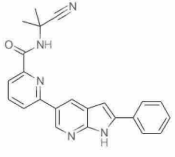
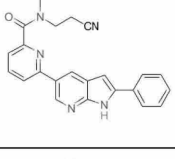
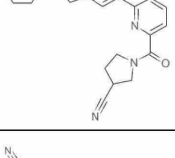
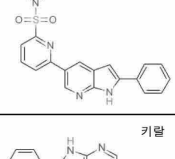
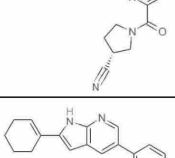
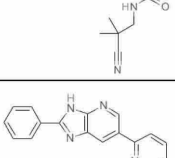

[0425]

	[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온	411.90	P-0104
	1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	394.20	P-0105
	[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-티에닐]메탄온	402.95	P-0106
	N-(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설펜아미드	497.95	P-0107
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설펜아미드	431.90	P-0108
	N-사이클로프로필-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설펜아미드	391.00	P-0109
	(3-이미다졸-1-일피롤리딘-1-일)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-티에닐]메탄온	440.25	P-0110

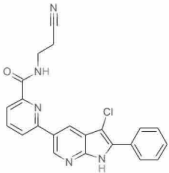
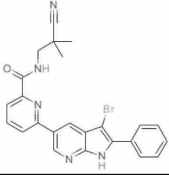
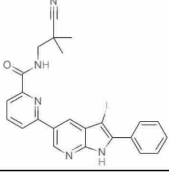
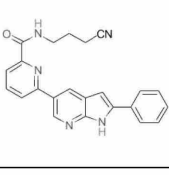
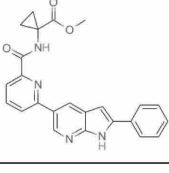
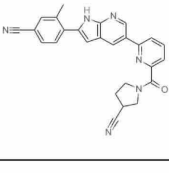
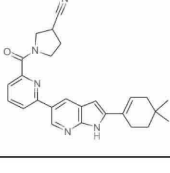
[0426]

	N-(1-시아노사이클로프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	379.80	P-0111
	(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온	477.25	P-0112
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	468.25	P-0113
	N-(1-시아노사이클로부틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	394.10	P-0114
	3-플루오로-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	412.25	P-0115
	1-[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	412.25	P-0116
	(3S)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	394.20	P-0117

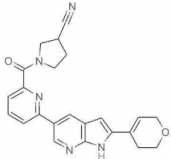
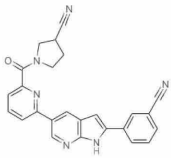
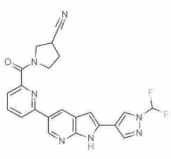
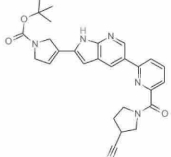
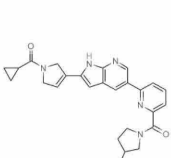
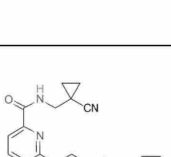
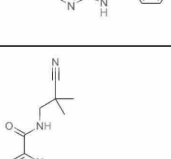
[0427]

	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	381.90	P-0118
	N-(2-시아노에틸)-N-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	382.05	P-0119
	1-[6-(2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	398.30	P-0120
	1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설폰닐]피롤리딘-3-카보니트릴	430.25	P-0121
	(3R)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	394.25	P-0122
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	400.30	P-0123
	1-[6-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	395.25	P-0124

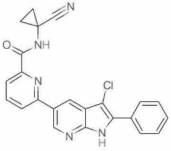
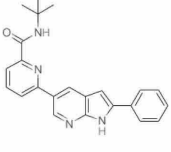
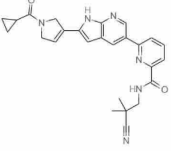
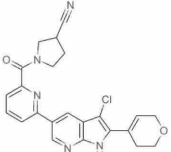
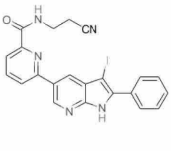
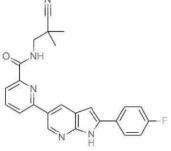
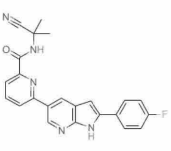
[0428]

	6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드	401.80	P-0125
	6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드	475.65	P-0126
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	521.80	P-0127
	N-(3-시아노프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	382.30	P-0128
	메틸 1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]아미노]사이클로프로판카복실레이트	412.90	P-0129
	1-[6-[2-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	433.25	P-0130
	1-[6-[2-(4,4-디메틸사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	426.00	P-0131

[0429]

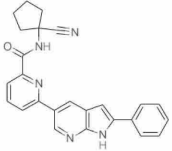
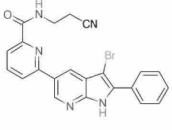
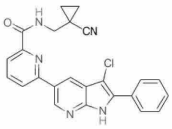
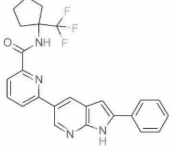
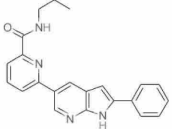
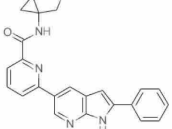
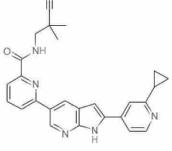
	1-[6-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	399.90	P-0132
	1-[6-[2-(3-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	418.95	P-0133
	1-[6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	434.10	P-0134
	tert-부틸 3-[5-[6-(3-시아노피롤리딘-1-카보닐)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]-2,5-디하이드로피롤-1-카복실레이트	485.30	P-0135
	1-[6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	453.30	P-0136
	N-[(1-시아노사이클로프로필)메틸]-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	393.85	P-0137
	6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드	429.85	P-0138

[0430]

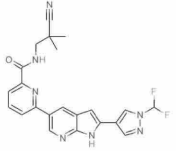
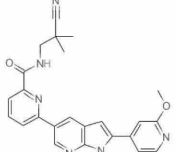
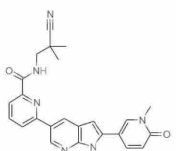
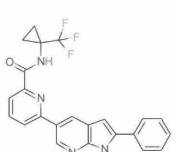
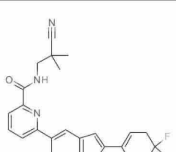
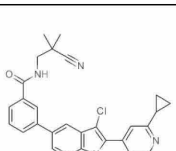
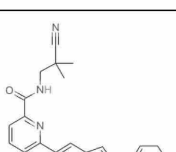
	6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(1-시아노사이클로프로필)피리딘-2-카복사미드	413.85	P-0139
	N-tert-부틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	370.90	P-0140
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	455.3	P-0141
	1-[6-[3-클로로-2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴	433.85	P-0142
	N-(2-시아노에틸)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	494.05	P-0143
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	413.90	P-0144
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	399.90	P-0145

[0431]

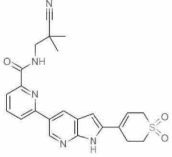
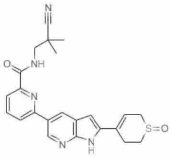
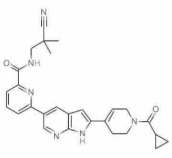
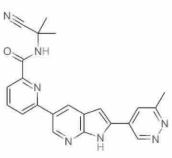
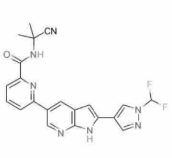
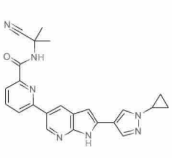
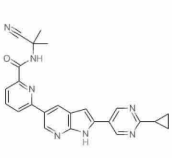


	N-(1-시아노사이클로펜틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	407.90	P-0146
	6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드	448.95	P-0147
	6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-[(1-시아노사이클로프로필)메틸]피리딘-2-카복사미드	427.80	P-0148
	6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]피리딘-2-카복사미드	450.90	P-0149
	N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	387.25	P-0150
	N-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	384.90	P-0151
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(2-사이클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	437.3	P-0152

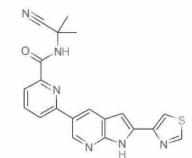
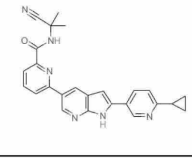
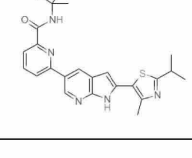
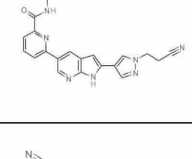
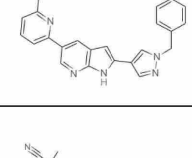
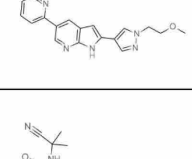
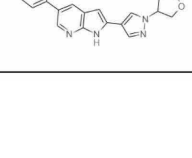
[0432]

	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)- 6-[2-[1- (디플루오로메틸)피라졸-4- 일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 5-일]피리딘-2-카복사미드	<b>436.15</b>	<b>P-0153</b>
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)- 6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일]피리딘-2-카복사미드	<b>427.25</b>	<b>P-0154</b>
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)- 6-[2-(1-메틸-6-옥소-3- 피리딜)-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일]피리딘-2- 카복사미드	<b>427.25</b>	<b>P-0155</b>
	6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5-일)-N-[1- (트리플루오로메틸)사이클 로프로필]피리딘-2- 카복사미드	<b>422.90</b>	<b>P-0156</b>
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)- 6-[2-(4,4- 디플루오로사이클로헥센-1- 일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘- 5-일]피리딘-2-카복사미드	<b>436.25</b>	<b>P-0157</b>
	3-[3-클로로-2-(2- 사이클로프로필-4-피리딜)- 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일]-N-(2-시아노-2-메틸- 프로필)벤즈아미드	<b>471.25</b>	<b>P-0158</b>
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)- 6-[2-(3,6-디하이드로-2H- 티오피란-4-일)-1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-5- 일]피리딘-2-카복사미드	<b>417.90</b>	<b>P-0159</b>

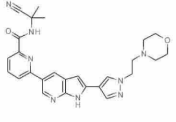
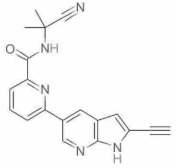
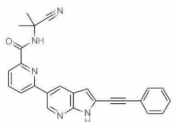
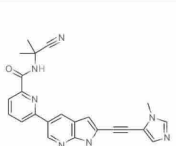
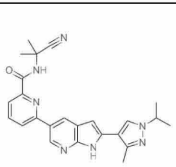
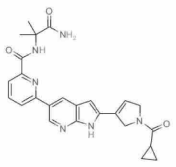
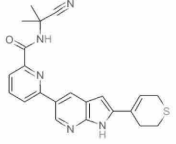
[0433]

	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	449.95	P-0160
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1-옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	433.90	P-0161
	N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	469.30	P-0162
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-메틸피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	398.25	P-0163
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	421.90	P-0164
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	412.30	P-0165
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	424.30	P-0166

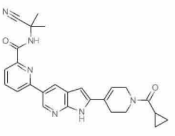
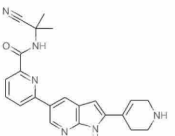
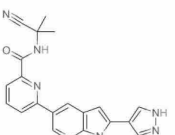
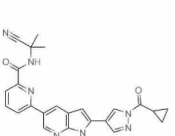
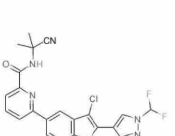
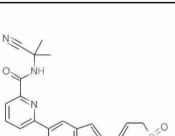
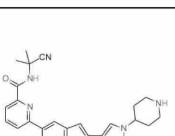
[0434]

	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-티아졸-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	389.20	P-0167
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-사이클로프로필-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	423.25	P-0168
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로필-4-메틸-티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	445.25	P-0169
	6-[2-[1-(2-시아노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	424.95	P-0170
	6-[2-(1-벤질피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	462.30	P-0171
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	430.30	P-0172
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-테트라하이드로푸란-3-일피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	442.30	P-0173

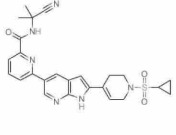
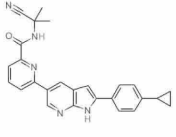
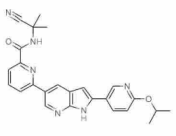
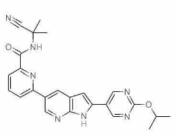
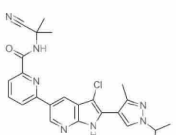
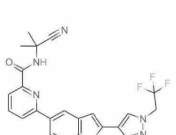
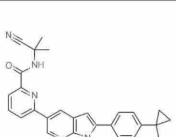
[0435]

	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-모폴리노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	485.45	P-0174
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	329.80	P-0175
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-페닐에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	406.25	P-0176
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(3-메틸이미다졸-4-일)에티닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	409.90	P-0177
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-이소프로필-3-메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	428.00	P-0178
	N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	460.25	P-0179
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	404.2	P-0180

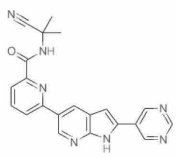
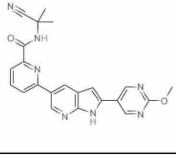
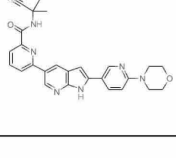
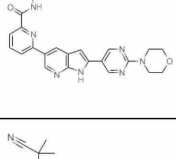
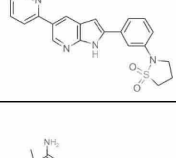
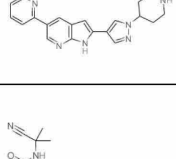
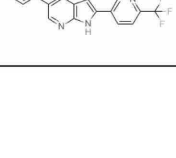
[0436]

	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	455.30	P-0181
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	387.25	P-0182
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	372.25	P-0183
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	440.25	P-0184
	6-[3-클로로-2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	455.85	P-0185
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	436.25	P-0186
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	455.05	P-0187

[0437]

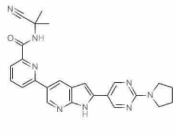
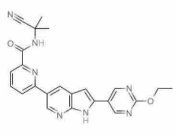
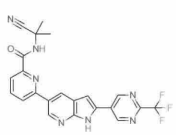
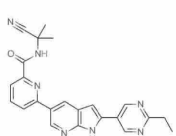
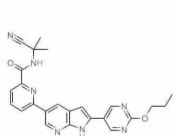
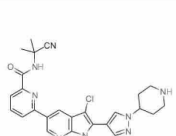
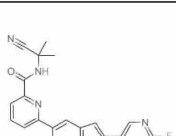
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필설포닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	491.30	P-0188
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-사이클로프로필페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	422.25	P-0189
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-이소프로폭시-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	441.30	P-0190
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	442.30	P-0191
	6-[3-클로로-2-(1-이소프로필-3-메틸-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	461.95	P-0192
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	454.25	P-0193
	6-[2-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	447.25	P-0194

[0438]

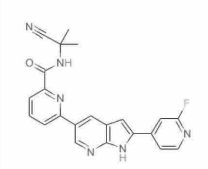
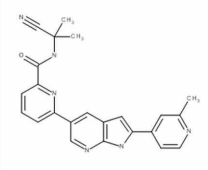
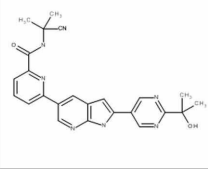
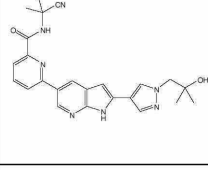
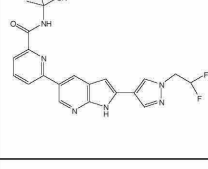
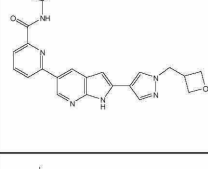
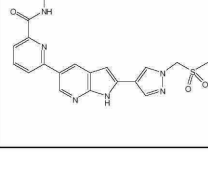
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-피리미딘-5-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드	384.20	P-0195
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	414.25	P-0196
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-모폴리노-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	468.40	P-0197
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-모폴리노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	469.30	P-0198
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[3-(1,1-디옥소-1,2-티오졸리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	501.25	P-0199
	N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	473.05	P-0200
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	451.25	P-0201

[0439]



	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	453.35	P-0202
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	428.25	P-0203
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	452.25	P-0204
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	412.25	P-0205
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	442.25	P-0206
	6-[3-클로로-2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드	489.35	P-0207
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-플루오로-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	401.20	P-0208

[0440]

	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-플루오로-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	401.20	P-0209
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메틸-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	397.30	P-0210
	N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드	442.30	P-0211
	N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드	444.10	P-0212
	N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드	436.10	P-0213
	N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드	441.485	P-0214
	N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-((메틸설포닐)메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드	463.512	P-0215

[0441]

[0442]

본 개시내용의 구현예 23(b)는 표 2의 화합물 또는 상기 화합물 중 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, 또는 중수소화된 유사체에 관한 것이다:

표 2

N-[1-[3-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤조일]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0001
N-메톡시-N-메틸-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드;	P-0002
N-메톡시-3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드;	P-0003
N-사이클로프로필-3-(2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤젠설폰아미드;	P-0004
[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아;	P-0005
1-메틸-3-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]우레아;	P-0006
5-[3-(디메틸설파모일아미노)페닐]-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;	P-0007
N-사이클로프로필-3-[2-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설폰아미드;	P-0008
N-사이클로프로필-3-[2-[3-(디메틸아미노)프로프-1-인일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설폰아미드;	P-0009
3-[2-(2-사이클로헥실에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설폰아미드;	P-0010
tert-부틸 N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트;	P-0011
(4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0012
(4-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0013
N-사이클로프로필-3-[2-(2-페닐에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설폰아미드;	P-0014
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0015
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0016
tert-부틸 N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트;	P-0017
N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0020
N-[1-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐]-4-피페리딜]아세트아미드;	P-0021
[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0023
1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실산;	P-0024
에틸 1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트;	P-0025

[0443]

[4-(아미노메틸)-1-피페리딘]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0026
(4-메틸-1-피페리딘)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0027
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0028
(3-아미노아제티딘-1-일)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0029
N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복사미드;	P-0030
1-에틸-3-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딘]우레아;	P-0031
N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딘]메탄설폰아미드;	P-0032
(4-아미노-1-피페리딘)-[3-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0033
1-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-8-퀴놀릴]피페리딘-4-아민;	P-0034
(4-아미노-1-피페리딘)-[2-메틸-5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0035
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0036
(4-아미노-1-피페리딘)-[3-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐]메탄온;	P-0037
(4-아미노-1-피페리딘)-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0038
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0040
[4-(메틸아미노)-1-피페리딘]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0041
(4-아미노-1-피페리딘)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인돌-3-일]메탄온;	P-0042
[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]-[4-피페리딘]메탄온	P-0043
[4-(메틸아미노)-1-피페리딘]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0044
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0046
2-(3-아미노사이클로펜탄카보닐)-4-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이소인돌린-1-온;	P-0047
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[2-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-4-일]메탄온;	P-0048
[6-[2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딘]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0049
2-페닐-5-[6-(4-피페리딜옥시)-2-피리딘]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;	P-0050
[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0051

[0444]

[3-(메틸아미노)아제티딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0052
[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)티아졸-2-일]메탄온;	P-0054
[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0055
5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민;	P-0056
4-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페라진-1-카복사미딘;	P-0057
[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0058
5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-1H-인다졸-3-아민;	P-0059
[6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0060
[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온;	P-0061
3-[5-[6-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카보닐]-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]벤조니트릴;	P-0062
N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-아민;	P-0063
(3-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0067
(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0068
(3-하이드록시-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0069
[6-[2-(4,4-디메틸사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0070
N-(아제티딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드;	P-0071
6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-피롤리딘-3-일-피리딘-2-설포아미드;	P-0072
1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피페리딘-4-아민;	P-0073
(4-아미노-1-피페리딜)-[5-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-1H-인다졸-3-일]메탄온;	P-0074
[3-아미노-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0077
(3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0078
[3-(메틸아미노메틸)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0079
[3-(메틸아미노)-1-피페리딜]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0080
(4-아미노-4-메틸-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온;	P-0081

[0445]

(3-아미노-3-메틸-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0082
[(7S)-7-아미노-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0083
N-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]아제티딘-3-카복사미드;	P-0084
[3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0085
6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(4-피페리딘)피리딘-2-설폰아미드;	P-0086
N-메틸-1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메틸]피롤리딘-3-아민;	P-0087
N-(4-아미노사이클로헥실)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설폰아미드;	P-0088
(4,4-디플루오로-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0089
(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0090
(3-메톡시아제티딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0091
메틸 4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카복실레이트;	P-0092
(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0093
4-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피페리딘-4-카보니트릴;	P-0094
(3-메톡시피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온	P-0095
N-메틸-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카복사미드;	P-0096
(3-이미다졸-1-일피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0097
(4-메톡시-1-피페리딘)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0098
N-(2-시아노에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0099
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0100
N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-일]메탄설폰아미드;	P-0101
(3-모폴리노피롤리딘-1-일)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0102
[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]-[3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]메탄온;	P-0103
[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딘]메탄온;	P-0104
1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0105

[0446]



[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-티에닐]메탄온;	P-0106
N-(1-메틸설포닐피롤리딘-3-일)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드;	P-0107
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드;	P-0108
N-사이클로프로필-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-설포아미드;	P-0109
(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)페라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]메탄온;	P-0112
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)페라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0113
3-플루오로-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0115
1-[6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0116
(3S)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0117
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0118
N-(2-시아노에틸)-N-메틸-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0119
1-[6-[2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0120
1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0121
(3R)-1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0122
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0123
1-[6-(2-페닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0124
6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0125
6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드;	P-0126
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0127
N-(3-시아노프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0128
1-[6-[2-(4-시아노-2-메틸-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0130
1-[6-[2-(4,4-디메틸사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0131
1-[6-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0132
1-[6-[2-(3-시아노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0133

[0447]

1-[6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0134
tert-부틸 3-[5-[6-(3-시아노피롤리딘-1-카보닐)-2-피리딜]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]-2,5-디하이드로피롤-1-카복실레이트;	P-0135
1-[6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0136
6-(3-클로로-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드;	P-0138
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0141
1-[6-[3-클로로-2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카보닐]피롤리딘-3-카보니트릴;	P-0142
N-(2-시아노에틸)-6-(3-아이오도-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0143
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0144
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-플루오로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0145
6-(3-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-N-(2-시아노에틸)피리딘-2-카복사미드;	P-0147
N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	P-0150
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(2-사이클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0152
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0153
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0154
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1-메틸-6-옥소-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0155
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(4,4-디플루오로사이클로헥센-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0157
3-[3-클로로-2-(2-사이클로프로필-4-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)벤즈아미드;	P-0158
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0159
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0160
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-(1-옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0161
N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0162
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-메틸피리다진-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0163
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0164
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	P-0165

[0448]



N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0166</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-티아졸-4-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0167</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-사이클로프로필-3-피리딜)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0168</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로필-4-메틸-티아졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0169</b>
6-[2-[1-(2-시아노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0170</b>
6-[2-(1-벤질피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0171</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0172</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-테트라하이드로푸란-3-일피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0173</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2-모폴리노에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0174</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-에티닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0175</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-페닐에티닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0176</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(3-메틸이미다졸-4-일)에티닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0177</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-이소프로필-3-메틸-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0178</b>
N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-2,5-디하이드로파이롤-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0179</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0180</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0181</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0182</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0183</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(사이클로프로판카보닐)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0184</b>
6-[3-클로로-2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0185</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1,1-디옥소-3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0186</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딜)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0187</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(1-사이클로프로필설폰-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0188</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(4-사이클로프로필페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0189</b>

[0449]

N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-이소프로폭시-3-페리딘)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0190</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-이소프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0191</b>
6-[3-클로로-2-(1-이소프로필-3-메틸-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0192</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0193</b>
6-[2-[4-(1-시아노사이클로프로필)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0194</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-(2-페리미딘-5-일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0195</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0196</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-모폴리노-3-페리딘)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0197</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-모폴리노피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0198</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[3-(1,1-디옥소-1,2-티오졸리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0199</b>
N-(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-6-[2-[1-(4-피페리딘)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0200</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[6-(트리플루오로메틸)-3-페리딘]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0201</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0202</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에톡시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0203</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0204</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-에틸피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0205</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-프로폭시피리미딘-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0206</b>
6-[3-클로로-2-[1-(4-피페리딘)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0207</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(6-플루오로-3-페리딘)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0208</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-플루오로-4-페리딘)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0209</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-(2-메틸-4-페리딘)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0210</b>
N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드;	<b>P-0211</b>
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	<b>P-0212</b>
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	<b>P-0213</b>

[0450]

N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	<b>P-0214</b>
N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(메틸설포닐)메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피롤린아미드;	<b>P-0215</b>

[0451]

[0452]

본 개시내용의 구현예 24(a)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 14(a) -14(k), 15, 16, 17(a)-17(q), 18(a)-18(y), 19, 20, 21, 22, 23a, 또는 23b 중 어느 하나에서의 화합물에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체에 관한 것이다. 본 개시내용의 구현예 24(b)는 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 14(a) -14(k), 15, 16, 17(a)-17(q), 18(a)-18(y), 19, 20, 21, 22, 또는 23b 중 어느 하나에서의 화합물에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체에 관한 것이다.

- [0453] 본 개시내용의 구현에 25는 항-증식성 제제, 항-염증제, 면역조절 제제 및 면역억제성 제제로 구성된 군으로부터 선택된 제2 약제를 더 포함하는 구현에 24(a) 또는 구현에 24(b)의 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0454] 본 개시내용의 구현에 26은 구현에 25의 약제학적 조성물에 관한 것으로, 여기서 상기 제2 약제는 i) 아도젤레신, 알트레타민, 바이젤레신, 부셀판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 헵셀판, 이포스파마이드, 임프로셀판, 이로폴벤, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 피포셀판, 세무스틴, 스트렙토조신, 데모졸로마이드, 티오테파, 및 트레오셀판으로부터 선택된 알킬화제; ii) 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 네노가렐, 미토마이신, 미톡산트론, 네오카르지노스타틴, 펜토스타틴, 및 폴리카마이신으로부터 선택된 항생제; 비제한적으로, 아자시딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 프로타푸르, 켄시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토프린, 메토틱렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 티오구아닌, 및 트리메트렉세이트를 포함하는 항대사물질; iii) 알렘투주맵, 베바시주맵, 세톡시맵, 갈릭시맵, 켄투주맵, 파니투무맵, 켈브롤리주맵, 페르투주맵, 리톡시맵, 토시투모맵, 트라스투주맵, 및 90 Y 이브리투모맵 티옥세탄으로부터 선택된 항체유법 제제; 비제한적으로, 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸stil베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 매게스트롤, 알록시펜, 타목시펜, 및 토레미펜을 포함하는 호르몬 또는 호르몬 길항제; iv) DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 파클리탁셀 및 DHA-파클리탁셀로부터 선택된 타산; v) 알리트레티노인, 백사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 및 트레티노인으로부터 선택된 레티노이드; vi) 에토포시드, 호모하링토닌, 테니포시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈으로부터 선택된 알칼로이드; vii) AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 및 탈리도마이드로부터 선택된 항혈관형성제; viii) 암사크린, 에도테카린, 엑사테칸, 이리노테칸 (또한 활성대사물 SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캄프토테신)), 루비테칸, 토포테칸, 및 9-아미노캄프토테신으로부터 선택된 토포이소머라제 억제제; ix) 에를로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙메실레이트, 라파티닙, 소라페닙, 수니티닙말레이트, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙셀루메티닙 및 바탈라닙으로부터 선택된 키나제 억제제; x) 보르테조밍, 젤다나마이신, 및 라파마이신으로부터 선택된 표적화된 신호형질 도입 억제제; xi) 이미퀴모드, 인터페론- $\gamma$ , 및 인터류킨-2로부터 선택된 생물학적 반응 조절제; xii) IDO 억제제 (예를 들면 인독시모드); 및 xiii) 3-AP (3-아미노-2-카복시알데하이드티오세미카바존), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지타이드, 엘레스클로몰, 에리볼린메실레이트 (E7389), 익사베필론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메트센, 설린닥, 테스토라톤, 티아조퓨린, mTOR 억제제 (예를 들면 시롤리무스, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 데포로리무스), PI3K 억제제 (예를 들면 BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들면 PD-332991), Akt 억제제, Hsp90 억제제 (예를 들면 젤다나마이신, 라디시콜, 타네스피마이신), 파르네실전달효소 억제제 (예를 들면 티피파르닙) 및 방향화효소 억제제 (아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄)로부터 선택된 화학치료제; xiii) Mek 억제제; xiv) 본 명세서에서 기재된 바와 같은 티로신 키나제 억제제; 또는 xv) EGFR 억제제이다.
- [0455] 본 개시내용의 구현에 27은 FLT3 단백질 키나제에 의해 조절된 질환 또는 병태의 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 질환은 염증성 질환, 염증성 병태, 자가면역 질환 또는 암이고, 상기 방법은 질환을 앓고 있는 대상체에게 구현에 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 14(a)-14(k), 15, 16, 17(a)-17(q), 18(a)-18(y), 19, 20, 21, 22, 23a, 또는 23b 중 어느 하나의 화합물 또는 구현에 24(a)-26 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0456] 본 개시내용의 구현에 28은 FLT3 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태가 있는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 구현에 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 14(a)-14(k), 15, 16, 17(a)-17(q), 18(a)-18(y), 19, 20, 21, 22, 23a, 또는 23b 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 구현에 24(a)-26 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 급성 골수 백혈병, 줄기세포 이식을 위한 줄기세포 절제 및 골수준비, 원발성 진행성 다발성 경화증, 복합부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스방거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내

장, 증독장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 윌슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두측두 치매, 가성-치매, 방광암, 기저세포 암종, 담관 암종, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬 친화 세포종, 악성 말초신경 세포 종양, 악성 말초신경 외피종양 (MPNST), 피부 및 망상신경 섬유종, 평활근섬종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근 육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 회тел 세포 암종, 갑상선암, 복수, 악성복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양암종, 타액샘의 선방세포암종, 위장기질종양 (GIST), 신체의 잠재적인 공간에서, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복수라고 알려진 복막 삼출을 야기하는 종양, 거대세포 종양 (GCT), 뼈 이외 육종의 GCT, 종양 혈관 신생, 또는 주변분비 종양 성장이다.

[0457] 본 개시내용의 구현예 29는 FLT3 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태가 있는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 구현예 1A, 1B, 1C, 2-4, 5(a)-5(e), 6(a)-6(e), 7(a)-7(c), 8(a)-8(j), (9a)-9(v), 10(a)-10(s), 11(a)-11(q), 12(a)-12(h), 13, 14(a)-14(k), 15, 16, 17(a)-17(q), 18(a)-18(y), 19, 20, 21, 22, 23a, 또는 23b 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 구현예 24(a)-26 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 뮤코지질증, 알파-만노시도시스; 아스파르틸글루코사민노증; 바텐병; 베타-만노시도시스; 시스틴증; 다논병; 파브리병; 파버병; 푸코시드축적증; 갈락토시알리다제결핍증; 고셔병; 강글리오시드증; 크라베병; 이염성백질이상증; 뮤코다당체침착증장애; 아스파르틸글루코사민노증; 바텐병; 베타-만노시도시스; 시스틴증; 다논병; 파브리병; 파버병; 푸코시드축적증; 갈락토시알리다제결핍증; 고셔병; 강글리오시드증; 크라베병; 이염성백질이상증; 뮤코다당체침착증장애; 뮤코지질증 1형 (시알리다제결핍증); 뮤코지질증 2형 (I-세포질환); 뮤코지질증 III형 (가성-혈러 다발이상증); 뮤코지질증 IV형; 다중설파타제결핍; 니만-피크 유형 A, B, C; 폼페병 (글리코겐 축적 질환); 피크노디소토시스; 샌드호프병; 선들러 질환; 살라병/시알산 축적 질환; 테이-삭스; 및 울만질환으로 구성된 군으로부터 선택된 리소좀 저장이다.

[0458] 본 개시내용의 구현예 30은 구현예 27-29 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것으로, 여기서 FLT3 단백질 키나제는 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 형태이다.

[0459] 본 개시내용의 구현예 31은 구현예 30에 따른 방법에 관한 것으로, 여기서 돌연변이된 FLT3 단백질 키나제는 추가로 D835 돌연변이, F691L 돌연변이, 또는 D835 및 F691L 돌연변이 둘 모두를 포함한다.

[0460] 본 개시내용의 구현예 32는 구현예 31에 따른 방법에 관한 것으로, 여기서 돌연변이된 FLT3 단백질 키나제는 추가로 D835Y 돌연변이, F691L 돌연변이, 또는 D835Y 및 F691L 돌연변이 둘 모두를 포함한다.

[0461] 본 개시내용의 구현예 33은 (TGF- $\beta$ ) 수용체 유형 2에 의해 매개된 질환 또는 병태가 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 구현예 1-23 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 중수소화된 유사체, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 청구항 23-26 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 섬유증, 심혈관 질환 또는 암이다. 구현예 33의 하위 구현예에서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 간세포 암종 또는 방광암이다. 구현예 33의 또 다른 하위-구현예에서, 상기 암 치료는 (TGF- $\beta$ ) 수용체 2형 억제제 의한 암 면역요법이다.

### [0462] III. 일반

[0463] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은, 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체의 억제제로서 유용한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물, 화합물 P-0001 내지 P-0215 중 임의의 하나 이상을 포함하는 모든 구현예 및 그것의 하위-구현예들 및 임의의 다른 화합물 및 돌연변이된 FLT3 키나제에 의해 매개된 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는데 상기 화합물의 사용에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 c-KIT보다 FLT3에 대해 선택적인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 식 I의 화합물, 화합물 P-0001 내지 P-0215 중 임의의 하나 이상을 포함하는 모든 구현예 및 그것의 하위-구현예들 및 임의의 다른 화합물에 관한 것이다.

[0464] 또 다른 구현예에서, 표 1 또는 2에 열거된 화합물 중 임의의 하나 이상을 포함하여, 본 개시내용에 기재된 임의의 식 내에 특정한 치환체에서 시아노 또는 시아노알킬 기를 포함하는 화합물은 FLT3에 대해 놀라운 및 예기치 못한 효력을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 표 1 또는 2에 열거된 화합물 중 임의의 하나 이상을 포함하여, 본 개시내용에 기재된 임의의 식 내에 특정한 치환체에서 시아노 또는 시아노알킬 기를 포함하는 화합물은 FLT3 ITD에 대해 놀라운 및 예기치 못한 효력을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 표 1 또는 2에 열거된 화합물 중 임



의의 하나 이상을 포함하여, 본 개시내용에서 임의의 식 내에 기재된 바와 같이 가변성인  $Z^5$ 의 일부로서 시아노 또는 시아노알킬 기를 갖는 화합물은 FLT3에 대해 놀라운 및 예기치 못한 효력을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 표 1 또는 2에 열거된 화합물 중 임의의 하나 이상을 포함하여, 본 개시내용에서 임의의 식 내에 기재된 바와 같이 가변성인  $Z^5$ 의 일부로서 시아노 또는 시아노알킬 기를 갖는 화합물은 FLT3 ITD에 대해 놀라운 및 예기치 못한 효력을 나타낸다.

- [0465] FLT3 키나제는 세포 증식의 조절 및 자극에 관여된 티로신 키나제 수용체이다. 예를 들면, 문헌 [Gilliland 등, Blood 100: 1532-42 (2002)] 참고. FLT3 키나제는 부류 III 수용체 티로신 키나제 (RTKIII) 수용체 계열의 구성원이고 c-kit, c-fms, 및 혈소판-유래된 성장인자  $\alpha$  및  $\beta$  수용체와 같은 티로신 키나제의 서브패밀리에 속한다. 예를 들면, 문헌 [Lyman 등, FLT3 Ligand in THE CYTOKINE HANDBOOK 989 (Thomson 등, eds. 4th Ed.) (2003)] 참고. FLT3 키나제는 그것의 세포의 영역뿐만 아니라 그것의 세포질 도메인의 중간 내 75-100 아미노산의 삽입 영역에 5개의 면역글로불린-유사 도메인을 가진다. FLT3 키나제는 수용체 이량체화를 야기하는 FLT3 리간드의 결합에 의해 활성화된다. FLT3 리간드에 의한 FLT3 키나제의 이량체화는 Stat5, Ras, 포스포티딜이노시톨-3-키나제 (PI3K), PLC  $\gamma$ , Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2, 및 SHIP를 포함하는 다운스트림 기질의 캐스케이드뿐만 아니라 세포내 키나제 활성을 활성화시킨다. 예를 들면, 문헌 [Rosnet 등, Acta Haematol. 95: 218 (1996)]; 문헌 [Hayakawa 등, Oncogene 19: 624 (2000)]; 문헌 [Mizuki 등, Blood 96: 3907 (2000)]; 및 문헌 [Gilliland 등, Curr. Opin. Hematol. 9: 274-81 (2002)] 참고. 막-결합 및 가용성 FLT3 리간드 둘 모두는 FLT3 키나제를 결합시키고, 이량체화시키고 그 뒤에 활성화시킨다.
- [0466] 정상 세포에서, 미성숙한 조혈 세포, 전형적으로 CD34+ 세포, 태반, 생식샘, 및 뇌는 FLT3 키나제를 발현한다. 예를 들면, 문헌 [Rosnet, 등, Blood 82: 1110-19 (1993)]; 문헌 [Small 등, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91: 459-63 (1994)]; 및 문헌 [Rosnet 등, Leukemia 10: 238-48 (1996)] 참고. 그러나, FLT3 키나제를 통한 증식의 효율적인 자극은 전형적으로 다른 조혈 성장인자 또는 인터류킨을 필요로 한다. FLT3 키나제는 또한 그것의 수지상 세포 증식 및 분화의 조절을 통해 면역기능에서 중대한 역할을 한다. 예를 들면, 문헌 [McKenna 등, Blood 95: 3489-97 (2000)] 참고.
- [0467] 수많은 혈액성 악성 종양이 FLT3 키나제를 발현하고, 가장 두드러진 것은 AML이다. 예를 들면, 문헌 [Yokota 등, Leukemia 11: 1605-09 (1997)]. 다른 FLT3 발현 악성 종양은 B-전구체 세포 급성 림프아구성 백혈병, 골수 이형성 백혈병, T-세포 급성 림프아구성 백혈병, 및 만성 골수성 백혈병을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Rasko 등, Leukemia 9: 2058-66 (1995)] 참고.
- [0468] 혈액성 악성종양과 관련된 FLT3 키나제 돌연변이는 돌연변이를 활성화한다. 환언하면, FLT3 키나제는 FLT3 리간드에 결합하여 이량체화할 필요 없이 구성적으로 활성화되고 따라서 세포를 자극하여 계속해서 성장한다
- [0469] 몇 개의 연구는 관련된 수용체, 예를 들면, VEGF 수용체 (VEGFR), PDGF 수용체 (PDGFR), 및 kit 수용체 키나제의 키나제 활성을 또한 억제하는 FLT3 키나제 활성의 억제제를 확인하였다. 예를 들면, 문헌 [Mendel 등, Clin. Cancer Res. 9: 327-37 (2003)]; 문헌 [O'Farrell 등, Blood 101: 3597-605 (2003)]; 및 문헌 [Sun 등, J. Med. Chem. 46: 1116-19 (2003)] 참고. 그와 같은 화합물은 FLT3 키나제-매개된 인산화, 사이토카인 생산, 세포 증식을 효과적으로 억제하여, 세포자멸사의 유도를 초래한다. 예를 들면, 문헌 [Spiekermann 등, Blood 101: 1494-1504 (2003)] 참고. 또한, 이러한 화합물은 시험관내 및 생체내에서 강력한 항종양 활성을 가진다.
- [0470] 일부 구현예에서, 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는, 본 명세서에 참고로 편입되는 미국 특허번호 6,846,630에 기재된 바와 같이 막에 인접하여 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다. 특정 구현예에서, ITD 돌연변이를 갖는 FLT3에 의해 인코딩된 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는 잔기 F691, D835, Y842 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는 F691L, D835V/Y, Y842C/H 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0471] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 잔기 F691, D835, Y842 또는 이들의 조합에서 아미노산 치환을 갖는 FLT3 돌연변이체를 인코딩하는 FLT3 유전자 돌연변이를 갖는다. 특정사례에서, 아미노산 치환은 F691L, D835V/Y, Y842C/H 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0472] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 종양발생 FLT3 또는 돌연변이체 FLT3을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 FLT3 키나제를 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는 ITD 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, ITD

돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는 잔기 F691, D835, Y842 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 종양발생 FLT3 또는 FLT3 돌연변이체는 F691L, D835V/Y, Y842C/H 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 종양발생 FLT3 돌연변이체는 ITD 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 종양발생 FLT3 돌연변이체는 ITD 돌연변이 및 F691L 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 종양발생 FLT3 돌연변이체는 ITD 돌연변이 및 D835Y 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다. 또 다른 구현예에서, 종양발생 FLT3 돌연변이체는 ITD 돌연변이, F691L 돌연변이, 및 D835Y 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된다.

[0473] 혈액성 또는 조혈 악성 종양으로도 공지된 혈액성 암은 혈액 또는 골수의 암으로; 백혈병 및 림프종을 포함한다. 급성 골수성 백혈병 (AML)은 100,000명당 3.9명의 발병률로 성인에서 모든 급성 백혈병의 약 90%를 나타내는 클론 조혈 줄기세포 백혈병이다 (예를 들면, 문헌 [Lowenberg 등, N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999)] 및 문헌 [Lopesde Menezes, et al, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14):5281-5291] 참조). 비록 화학요법이 완전한 차도를 초래할 수 있지만, 미국에서 매년 AML로 약 7,400 사망으로 AML에 대해 장기간 질환-없는 생존율은 약 14%이다. 대략 70%의 AML 발병은 야생형 FLT3을 발현하고 약 25% 내지 약 35%는 FLT3 키나제 수용체 돌연변이를 발현하여 구성적으로 활성화된 FLT3을 초래한다. AML 환자에서 돌연변이를 활성화하는 2개의 유형이 확인되었다: 내부 일렬 중복 (ITD) 및 키나제 도메인의 활성화 루프에서 점돌연변이. AML 환자에서 FLT3-ITD 돌연변이는 생존율에 좋지 못한 예후를 나타내며, 차도가 있는 환자에서 FLT3-ITD 돌연변이는 5년 이내에 돌연변이 재발을 갖는 환자의 64%로 재발물에 부정적인 영향을 미치는 가장 중요한 인자이다 (문헌 [Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457] 참고). 임상 연구에서 FLT3 돌연변이의 예후 유의성은 FLT3이 AML에서 중요한 역할을 하며 질환의 전개 및 유지에 필요할 수 있음을 시사한다. 혼합된 계통 백혈병 (MLL)은 염색체 11번 밴드 q23 (11q23)의 전좌를 포함하며 영아 혈액 악성 종양의 대략 80% 및 성인 급성 백혈병의 10%에서 발생한다. 비록 특정 11q23 전좌가 시험관내에서 조혈 모세포의 불멸화에 필수적임이 밝혀졌지만, 2차 유전 독성 발생이 백혈병을 전개하기 위해 요구된다. FLT3과 MLL 융합 유전자 발현 간에는 강한 일치성이 있으며, MLL에서 가장 일관되게 과발현된 유전자는 FLT3이다. 또한, MLL 융합유전자 발현과 함께 활성화된 FLT3이 짧은 잠복기간을 갖는 급성 백혈병을 유도한다는 것이 나타났다 (문헌 [Ono, 등, J. of Clinical Investigation (2005), 115:919-929] 참고). 따라서, FLT3은 신호로 MLL의 전개와 유지에 관여된다고 여겨진다 (문헌 [Armstrong, 등, Cancer Cell (2003), 3:173-183]) 참고).

[0474] FLT3-ITD 돌연변이는 또한 성인 골수이형성 증후군의 약 3%의 사례 및 급성 림프구성 백혈병 (ALL)의 일부 사례로 존재한다 (문헌 [Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457]).

[0475] FLT3은 Hsp90의 클라이언트 단백질인 것으로 나타났고, 그리고 Hsp90 활성을 억제하는 벤조퀴논 안사마이신 항생인, 17AAG는 Hsp90과 FLT3의 회합을 방해하는 것으로 나타났다. 야생형 FLT3 또는 FLT3-ITD 돌연변이 중 어느 하나를 발현하는 백혈병 세포의 성장은 17AAG로 치료에 의해 억제되는 것이 발견되었다 (문헌 [Yao, 등, Clinical Cancer Research (2003), 9:4483-4493]).

[0476] TGFBR2 억제제, 예컨대 ITD-1은 암, 섬유증, 또는 심혈관 질환 (성인 심혈관 질환을 포함함)과 같은 병리적 과정과 관련된 질환을 치료하는데 유용할 수 있음이 밝혀졌다. (문헌 [Willems 등, Cell Stem Cell (August 3, 2012); 11(2): 242-252]). 또한 중화 TGFBR2는 강력한 항전이성 활성을 가지며 체장암을 억제한다는 것이 밝혀졌다. (문헌 [Ostapoff 등, Cancer Res; 74(18); 1-12]). TGFBR2의 억제는 간세포 암종 (HCC) 진행을 억제할 수 있음이 추가로 밝혀졌다. (문헌 [Dituri 등, PLOS ONE, (June, 2013), Vol. 8, Issue 6, e67109]). TGFBR2는 또한 유방암 세포에서 고도로 발현되고, 따라서 TGFBR2 억제제는 유방암 세포 증식을 억제할 수 있다. 문헌 [Gao 등, PLOS ONE (Nov. 9, 2015)], <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141412>. TGF-β 신호전달의 제거가 방광암 진행을 억제할 수 있다는 것이 추가로 발견되었다. 문헌 [Liang 등, Scientific Reports (6:29479) DOI: 10.1038/srep29479]. TGF-β 리간드 및 수용체는 T-세포 및 NK 세포 상에 강력한 면역억제성 활성을 가지고, 그리고 TGF-β 길항제는 종양형성을 상당히 억제할 수 있고 전임상 모델에서 면역조절 화학요법의 효능을 크게 개선할 수 있다. (문헌 [Isarna Therapeutics CIMT Satellite Symposium, May 07, 2014]).

[0477] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물은 비제한적으로, 급성 골수 백혈병 (AML)을 비롯한 혈액학적 악성종양; 혼합된 계통백혈병 (MLL); 급성 전골수구성 백혈병; 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 골수육종; T-세포 유형 급성 림프구성 백혈병 (T-ALL); B-세포 유형 급성 림프구성 백혈병 (B-ALL); 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML); 골수이형성 증후군; 골수증식성 장애; 비제한적으로, 암을 비롯한 다른 증식성 장애; 자가

면역 장애; 및 피부 장애, 예컨대 건선 및 아토피 피부염의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0478] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 또한 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 어느 하나를 포함하는, 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체의 유효량을 투여함으로써 FLT3 또는 돌연변이체 FLT3를 접촉시키는 것에 의해 FLT3 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 90% 초과로 FLT3의 활성을 조절하기에 충분한 수준으로 제공된다. 많은 구현예에서, 본 화합물은 약 1  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 또는 1 mM의 농도로, 또는 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100  $\mu$ M, 100-500  $\mu$ M, 또는 500-1000  $\mu$ M의 범위로 될 것이다. 일부 구현예에서, 접촉은 *시험관내에서* 수행된다. 다른 구현예에서, 접촉은 *생체내에서* 수행된다.

[0479] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "FLT3 매개된 질환 또는 병태"는 FLT3의 생물학적 기능이 질환 또는 병태의 발달 및/또는 경과에 영향을 주고, 및/또는 FLT3의 조절이 발달, 경과 및/또는 증상을 변경하는 질환 또는 병태를 지칭한다. 이들 돌연변이는 수용체의 고유 티로신 키나제 활성을 상이한 정도로 약화시키고, FLT3 활성의 조절의 효과에 대한 모델이다. FLT3 매개된 질환 또는 병태는 FLT3 억제제가 치료 이점을 제공하는, 예를 들면 본 명세서에서 기재된 화합물을 비롯한 FLT3 억제제로의 치료가 질환 또는 병태를 앓고 있거나 위험이 있는 대상체에게 치료이점을 제공하는, 질환 또는 병태를 포함한다.

[0480] 인간 FLT3 폴리펩타이드에서 특정한 아미노산 잔기에 대한 참조는 유전자은행 NP004110.2에서 FLT3 서열에 상응하는 넘버링에 의해 정의된다 (서열식별번호:1). FLT3의 모두 또는 일부를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에서 특정한 뉴클레오타이드 위치에 대한 참조는 유전자은행 NM\_44119에서 제공된 서열에 상응하는 넘버링에 의해 정의된다 (서열식별번호:2).

[0481] 용어들 "FLT3" (또한 본 명세서에서 일명 Flt3) 또는 "FLT3 키나제" 또는 "FLT3 단백질 키나제"는 동등한 길이 분절에 걸쳐 최대 정렬을 위해, 전장 FLT3의 ATP 결합부위를 포함하는 아미노산 잔기 (예를 들면, 인간 FLT3, 예를 들면, 서열 NP\_004110.2, 서열식별번호:1)에 90% 초과로 아미노산 서열 동일성을 갖는 부분을 함유하거나; 또는 원상태 FLT3의 적어도 200개의 인접 아미노산에 90% 초과로 아미노산 서열 동일성을 갖는 부분을 함유하고 키나제 활성을 보유하는 효소적으로 활성인 키나제를 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 서열 동일성은 적어도 95, 97, 98, 99, 또는 심지어 100%이다. 일부 구현예에서, 상기 지정된 수준의 서열 동일성은 길이에서 적어도 100-500, 적어도 200-400, 또는 적어도 300개의 인접 아미노산 잔기 서열 이상이다. 상반되게 나타내지 않는 한, 본 용어는 야생형 c-FLT3, 대립유전자 변이체, 및 돌연변이된 형태 (예를 들면, 활성화된 돌연변이를 갖는 것)에 대한 참조를 포함한다.

[0482] 용어들 "FLT3-매개된 질환 또는 장애"는 FLT3 활성과 관련되거나 연루되는 질환, 예를 들면, FLT3의 과활성, 및 이들 질환에 수반되는 증상을 포함할 것이다. 용어 "FLT3의 과활성"은 1) 정상적으로 FLT3를 발현하지 않는 세포에서 FLT3 발현; 2) 정상적으로 v를 발현하지 않는 세포에 의한 FLT3 발현; 3) 원치않는 세포 증식을 초래하는 증가된 FLT3 발현; 또는 4) FLT3의 구성적 활성화를 초래하는 돌연변이 중 어느 하나를 지칭한다. "FLT3-매개된 질환 또는 장애"의 예는 FLT3의 과자극 또는, 비정상적으로 다량의 FLT3 또는 FLT3에서의 돌연변이에 기인한, 비정상적으로 다량의 FLT3 활성으로부터 유래하는 장애를 포함한다. FLT3의 과활성은 염증성 및 자가면역 질환, 세포증식성 장애, 신생물성 장애 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 암을 비롯한 수 많은 질환의 발병에 연루되어 있다는 것이 공지되어 있다.

[0483] 용어 "FLT3-ITD 대립유전자 비"는 환자 샘플에서 아세포 백분율로 정규화된 FLT3-ITD 돌연변이를 보유하고 있는 종양 DNA 대립유전자의 백분율을 지칭한다. 일 구현예에서, 낮은 FLT3-ITD 대립유전자 비는 정규화된 종양 DNA 대립유전자의 25% 미만인 FLT3-ITD 대립 유전자인 경우이다. 특정 구현예에서, 중간 FLT3-ITD 대립유전자 비는 정규화된 종양 DNA 대립유전자의 25% 내지 50%가 FLT3-ITD 대립유전자인 경우이다. 특정 구현예에서, 높은 FLT3-ITD 대립유전자 비는 정규화된 종양 DNA 대립유전자의 50% 초과가 FLT3-ITD 대립유전자인 경우이다.

[0484] "FLT3/ITD 돌연변이-함유 세포"는 FLT3의 막 주위 영역 내 엑손 14 내지 15의 영역에서 건강한 인간에서는 부재한 일렬 중복 돌연변이를 갖는 임의의 세포, 즉, 돌연변이로부터 유래된 mRNA를 고도로 발현하는 세포, 돌연변이에 의해 야기된 증가된 FLT3-유래된 성장 신호를 갖는 세포, 돌연변이체 FLT3 단백질을 고도로 발현하는 세포, 등을 포함한다. "FLT3/ITD 돌연변이-함유 암성 세포"는 FLT3의 막 주위 영역 내 엑손 14 내지 15의 영역에서 건강한 인간에서는 부재한 일렬 중복 돌연변이를 갖는 임의의 암성 세포, 즉, 돌연변이로부터 유래된 mRNA를 고도로 발현하는 암성 세포, 돌연변이에 의해 야기된 증가된 FLT3-유래된 성장 신호를 갖는 암성 세포, 돌연변이체 FLT3 단백질을 고도로 발현하는 암성 세포, 등을 포함한다. "FLT3/ITD 돌연변이-함유 백혈병성 세포"는



FLT3의 막 주위 영역 내 엑손 14 내지 15의 영역에서 건강한 인간에서는 부재한 일렬 중복 돌연변이를 갖는 임의의 백혈병성 세포, 즉, 돌연변이로부터 유래된 mRNA를 고도로 발현하는 백혈병성 세포, 돌연변이에 의해 야기된 증가된 FLT3-유래된 성장 신호를 갖는 백혈병성 세포, 돌연변이체 FLT3 단백질을 고도로 발현하는 백혈병성 세포, 등을 포함한다.

[0485] 용어들 "조절한다", "조절" 및 기타 동종의 것은 단백질 키나제 예컨대 FLT3의 기능 및/또는 발현을 증가시키거나 또는 감소시키는 화합물의 능력을 지칭하고, 여기서 이러한 기능은 전사조절 활성 및/또는 단백질-결합을 포함할 수 있다. 조절은 시험관내 또는 생체내에서 일어날 수 있다. 그와 같은 활성은 전형적으로, 예를 들면, 단백질 키나제에 관하여 각각, 억제제 또는 활성제에 대한 화합물의 억제성 농도 (IC<sub>50</sub>) 또는 여기농도 (EC<sub>50</sub>)에 관하여 표시된다. 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 조절은 직접적으로 또는 간접적으로 FLT3과 관련된 기능 또는 특징의 억제, 길항작용, 부분적인 길항작용, 활성화, 작용 또는 부분적인 작용 및/또는, 직접적으로 또는 간접적으로, FLT3의 발현의 상향조절 또는 하향조절을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조절은 직접적이다. 억제제 또는 길항제는, 예를 들면, 신호 형질도입에 결합하고, 부분적으로 또는 전적으로 블록자극하고, 감소시키고, 방지하고, 억제하고, 활성화를 지연시키고, 불활성화시키고, 감작시키고, 또는 하향조절하는 화합물이다. 활성제 또는 효능제는, 예를 들면, 신호 형질도입에 결합하고, 자극하고, 증가시키고, 개방하고, 활성화시키고, 용이하게 하고, 활성화를 고양하고, 활성화시키고, 민감하게하고, 또는 상향조절하는 화합물이다.

[0486] FLT3의 기능을 억제하는 화합물의 능력은 생화학적 검정, 예를 들면, 결합 검정, 또는 세포기반 검정으로 실증될 수 있다.

[0487] 또한 생체 분자 표적에 결합하는 화합물의 문맥에서, 용어 "더 큰 특이성"은 화합물이 관련된 결합 조건하에서 존재할 수 있는 또 다른 생체분자 또는 생체분자들보다 더 큰 정도로 지정된 표적에 결합함을 나타내며, 여기서 이러한 다른 생체분자에 결합은 지정된 표적에 대한 결합과는 상이한 생물학적 활성을 생성한다. 전형적으로, 특이성은 예를 들면, FLT3, 다른 티로신 키나제 또는 심지어 다른 유형의 효소의 경우에서, 제한된 다른 생체분자의 세트를 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 더 큰 특이성은 적어도 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 또는 1000-배 더 큰 특이성이다.

[0488] 결합 화합물 또는 리간드와 연관하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "FLT3 키나제에 대해 특이적인", "FLT3에 대해 특이적인", 및 유사 도입의 용어들은 특정한 화합물이 특정한 샘플에 존재할 수 있는 다른 키나제보다 통계적으로 더 큰 정도로 FLT3에 결합한다는 것을 의미한다. 또한, 결합 이외의 생물학적 활성이 표시되는 경우, 용어 "FLT3에 대해 특이적인"은 특정한 화합물이 다른 티로신 키나제보다 FLT3을 결합하는 것과 관련된 더 큰 생물학적 효과, 예를 들면, 키나제 활성억제를 가지는 것을 나타낸다. 특이성은 또한 특정한 샘플에 존재할 수 있는 다른 생체분자 (비제한적으로 티로신 키나제)에 관한 것이다. 용어 "FLT3 키나제에 대해 특이적인", "FLT3에 대해 특이적인", 및 유사 도입의 용어들은 특정한 화합물이 특정한 샘플에 존재할 수 있는 다른 키나제보다 통계적으로 더 큰 정도로 FLT3에 결합한다는 것을 의미한다. 또한, 결합 이외의 생물학적 활성이 표시되는 경우, 용어 "FLT3에 대해 특이적인"은 특정한 화합물이 다른 티로신 키나제보다 FLT3을 결합하는 것과 관련된 더 큰 생물학적 효과, 예를 들면, 키나제 활성억제를 가지는 것을 나타낸다. 특이성은 또한 특정한 샘플에 존재할 수 있는 다른 생체분자 (비제한적으로 티로신 키나제)에 관한 것이다.

[0489] 용어 "1차 암 요법"은 암 세포의 수를 감소시키기 위해 초기 레지멘으로서 대상체에 투여된 요법을 지칭한다. 1차 요법은 또한 유도 요법, 기본적인 요법 및 기본적인 치료로 언급된다. AML에 대해 통상적으로 투여된 1차 요법은 사이타라빈이 종종 다우노루비신, 이다루비신, 독소루비신, 미토산트론, 티피파르닙, 티오구아닌 또는 젬투주맙 오조가마이신으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 조합하여 투여되는 사이타라빈-기재 요법이다. 사이타라빈-기재 요법에서 사용된 일반적인 처방은 안트라사이클린 예컨대 다우노루비신 또는 이다루비신과 사이타라빈의 투여를 포함하는 "7 + 3" 또는 "5 + 2" 요법을 포함한다. 또 다른 1차 요법은 클로파라빈이 종종 안트라사이클린 예컨대 다우노루비신, 이다루비신 또는 독소루비신과 조합하여 투여되는 클로파라빈-기재 요법이다. AML에 대한 다른 1차 요법은 에토포시드가 종종 미토산트론과, 그리고 선택적으로, 사이타라빈과 조합하여 투여되는 에토포시드-기재 요법이다. AML에 대한 (하위유형 M3, 또한 소위 급성 전골수구성 백혈병에 대한) 또 다른 1차 요법은 모든-트랜스-레티산 (ATRA)이다. 병상에서 신규한 항암제가 개발되고 시험됨에 따라, 당해 분야의 숙련가에 의해 "1차 요법"으로 간주되는 것은 계속 진화할 것이라는 것이 인식된다. 현재 승인된 1차 치료에 대한 접근법의 요약은 급성 골수 백혈병에 대한 종양학에서의 NCCN 임상 실시 지침 및 급성 골수 백혈병 치료에 대한 NCI 지침에 기재되어 있다(예를 들면, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page7> 참조).



[0490] 용어 "2차 암 요법"은 1차 요법에 반응하지 않는, 즉, 종종 1차 요법이 투여된 대상체, 또는 차도가 나타난 후 암의 재발이 있는 대상체에게 투여되는 암치료를 지칭한다. 특정 구현예에서, 투여될 수 있는 2차 요법은 "1차 암 요법"하에서 기재된 임의의 치료일 수 있는 초기 성공적인 암 요법의 반복을 포함한다. 특정 구현예에서, 2차 요법은 켈투주맙 오조가마이신의 투여이다. 특정 구현예에서, 조사적인 약물이 또한 임상 시험 환경에서 2차 요법으로서 투여될 수 있다. 현재 승인된 2차 치료에 대한 접근법의 요약은 급성 골수 백혈병에 대한 종양학에서의 NCCN 임상 실시 지침 및 급성 골수 백혈병 치료에 대한 NCI 지침에 기재되어 있다 (예를 들면, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page5> 참고).

[0491] 용어 "난치성"은 대상체가 반응하지 않거나 달리 암 요법 또는 치료에 내성이 있음을 지칭한다. 암 요법은 1차, 2차 또는 임의의 그 뒤에 투여된 치료일 수 있다. 특정 구현예에서, 난치성은 대상체가 두 번의 유도 시도 후에 완전한 차도를 달성하지 못하는 조건을 지칭한다. 대상체는 특정한 요법에 대한 암세포의 내재적인 내성으로 인해 난치성이거나 또는 대상체는 특정한 요법의 과정 동안에 발생하는 획득된 내성으로 인해 난치성일 수 있다.

#### [0492] IV. 결합 검정

[0493] 본 개시내용의 방법은 표적분자에 대한 화합물의 결합을 검출할 수 있는 검정을 포함할 수 있다. 이러한 결합은 검정 신호가 표적 분자에 결합하는 것을 나타내는, 즉 배경과 구별되는, 적어도 90%, 또는 적어도 95, 97, 98, 99% 이상의 신뢰 수준을 갖는 통계적으로 상당한 수준에 있다. 일부 구현예에서, 대조는 비-특이적 결합으로부터 표적 결합을 구별하기 위해 사용된다. 결합을 나타내는 아주 다양한 검정이 상이한 표적 유형에 대해 공지되어 있으며 본 개시내용에 사용될 수 있다.

[0494] 결합 화합물은 표적 분자의 활성화에 대한 그것의 영향을 특징으로 할 수 있다. 따라서, "낮은 활성" 화합물은 표준 조건하에서 1  $\mu$ M보다 더 큰 억제성 농도 ( $IC_{50}$ ) 또는 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ )를 갖는다. "초저 활성"은 표준 조건하에서 100  $\mu$ M 이상의  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 인 것으로 의미된다. "극도로 낮은 활성"은 표준 조건하에서 1 mM 이상의  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 인 것으로 의미된다. "중간 정도 활성"은 표준 조건하에서 200 nM 내지 1  $\mu$ M의  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 인 것으로 의미된다. "중간정도로 높은 활성"은 1 nM 내지 200 nM의  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 인 것으로 의미된다. "높은 활성"은 표준 조건하에서 1 nM 이하의  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 인 것으로 의미된다.  $IC_{50}$  또는  $EC_{50}$ 은 화합물이 존재하지 않을 때 측정된 활성의 범위에 비해, 측정되는 표적 분자 (예를 들면 효소 또는 다른 단백질) 활성 중 활성의 50%가 손실되거나 얻어지는 화합물의 농도로 정의된다. 활성은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들면, 효소 반응의 발생에 의해 생성된 임의의 검출가능한 생성물 또는 신호, 또는 측정되는 단백질에 의한 다른 활성을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0495] 결합검정과 관련하여 "배경 신호"는 표적 분자에 결합하는 시험 화합물, 분자 스캐폴드 또는 리간드의 부재하에 특정한 검정을 위한 표준 조건하에 기록된 신호로 의미된다. 당해 분야의 숙련가는 허용된 방법이 존재하며 배경 신호를 결정하기 위해 널리이용가능하다는 것을 인식할 것이다.

[0496] "표준 편차"는 분산의 제곱근인 것으로 의미된다. 분산은 분포가 어떻게 분산하는 가의 측정이다. 이것은 그것의 평균으로부터 각각의 수의 평균 제곱 편차로 계산된다. 예를 들면, 숫자 1, 2 및 3의 경우 평균은 2이고 분산은 다음과 같다:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

[0497] 3

#### [0498] 표면 플라즈몬 공명

[0499] 결합 파라미터는, 예를 들면, 고정된 결합 성분으로 코팅된 BIAcore<sup>®</sup> 칩 (Biacore, 일본)으로 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 측정될 수 있다. 표면 플라즈몬 공명은 표적 분자에 대해 지향된 sFv 또는 다른 리간드 간의 반응의 현미경적 회합 및 해리 상수를 특성화하는데 사용된다. 그와 같은 방법은 일반적으로 본 명세서에 참고로 편입된 다음과 같은 참고 문헌에 기재되어 있다. 문헌 [Vely F. 등, (2000) BIAcore<sup>®</sup> analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions, Methods in Molecular Biology. 121:313-21]; 문헌 [Liparoto 등, (1999) Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor complex, Journal of Molecular Recognition. 12:316-21]; 문헌 [Lipschultz 등, (2000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, Methods. 20(3):310-8]; 문헌 [Malmqvist., (1999) BIAcore: an affinity

biosensor system for characterization of biomolecular interactions, Biochemical Society Transactions 27:335-40]; 문헌 [Alfthan, (1998) Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, Biosensors & Bioelectronics. 13:653-63]; 문헌 [Fivash 등, (1998) BIAcore for macromolecular interaction, Current Opinion in Biotechnology. 9:97-101]; 문헌 [Price 등; (1998) Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. Tumour Biology 19 Suppl 1:1-20]; 문헌 [Malmqvist et al, (1997) Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, Current Opinion in Chemical Biology. 1:378-83]; 문헌 [O'Shannessy 등, (1996) Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, Analytical Biochemistry. 236:275-83]; 문헌 [Malmberg 등, (1995) BIAcore as a tool in antibody engineering, Journal of Immunological Methods. 183:7-13]; 문헌 [Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, Developments in Biological Standardization. 83:143-51]; 및 문헌 [O'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature, Current Opinions in Biotechnology. 5:65-71].

[0500] BIAcore<sup>®</sup>는 표면 플라즈몬 공명 (SPR)의 광학 특성을 사용하여 텍스트란 바이오 센서 매트릭스인 금/유리 센서 칩 계면의 표면에 있는 텍스트란 매트릭스에 결합된 단백질 농도에서의 변화를 감지한다. 간단히 말해서, 단백질은 공지된 농도의 텍스트란 매트릭스에 공유 결합되며, 단백질에 대한 리간드는 텍스트란 매트릭스를 통해 주입된다. 센서 칩 표면의 반대측 상으로 지향된 근적외선 빛은 반사되어 금 필름에 감쇠 파를 유도하여, 차례로 공명 각도로 공지된 특정한 각도로 반사광에 스며든 강도를 야기한다. 센서 칩 표면의 굴절률이 (예를 들면, 결합된 단백질에 대한 리간드 결합에 의해) 변경되면, 공명각에서 전이가 발생한다. 이 각 전이는 측정될 수 있고 1000 RUs가  $\text{1 ng/mm}^2$ 의 표면 단백질 농도에서의 변화와 동등한 공명 단위 (RUs)로 표시된다. 이들 변화는 센서그 램의 y 축을 따라 시간과 관련하여 표시되며, 이는 임의의 생물학적 반응의 회합 및 해리를 도시한다.

[0501] **고처리량 선별 (HTS) 검증**

[0502] HTS는 전형적으로 요망된 활성에 대한 많은 수의 화합물을 통해 검색하기 위해 자동화된 검정을 사용한다. 전형 적으로 HTS 검정은 특정한 효소 또는 분자에 작용하는 화학 물질에 대해 선별함에 의하여 신규한 약물을 찾는 데 사용된다. 예를 들면, 화학 물질이 효소를 불활성화시키는 경우, 이것은 질환을 유발하는 세포에서의 과정을 예 방하는데 효과적인 것으로 입증될 수 있다. 고처리량 방법은 연구자에게 로봇트 조작 시스템 및 결과의 자동화 된 분석을 사용하여 각각의 표적 분자에 대해 수천 가지의 상이한 화학 물질을 매우 빠르게 검정할 수 있게 한 다.

[0503] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고처리량 선별" 또는 "HTS"는, 로봇트 선별 검정을 사용하여, 다수의 화합물 (라이브러리); 일반적으로 수십에서 수십만 가지의 화합물의 급속한 시험관내 선별을 지칭한다. 초고-처리량 선 별 (uHTS)은 일반적으로 1일당 100,000 초과인 시험으로 가속화된 고-처리량 선별을 지칭한다.

[0504] 고-처리량 선별을 달성하기 위해, 멀티컨테이너 담체 또는 플랫폼 상에 샘플을 수용하는 것이 유리하다. 멀티컨 테이너 담체는 복수의 후보 화합물의 반응을 동시에 측정하는 것을 용이하게 한다. 다중-웰 마이크로 플레이트 가 담체로 사용될 수 있다. 이러한 다중-웰 마이크로 플레이트 및 수많은 검정에서 이들의 사용 방법은 둘 모두 당해 분야에 공지되어 있으며 상업적으로 이용가능하다.

[0505] 선별 검정은 검정의 성분의 적절한 조작의 보정 및 확인을 목적으로 대조를 포함할 수 있다. 모든 반응물을 포 함하지만 화학적 라이브러리의 구성원이 없는 블랭크 웰들이 일반적으로 포함된다. 또 다른 예로서, 조절제가 요구되는 효소의 공지된 억제제 (또는 활성제)가 검정의 일 샘플과 함께 인큐베이션될 수 있고, 그리고 효소 활 성에서의 수득한 감소 (또는 증가)는 비교측정자 또는 대조로 사용했다. 그렇지 않으면 공지된 효소 조절제의 존재에 의해 야기되는 효소 활성화 또는 억압을 억제하는 조절제를 찾기 위해 조절제가 또한 효소 활성제 또는 억제제와 조합될 수 있다는 것이 인정될 것이다.

[0506] **선별 검정 동안 효소 및 결합 반응 측정**

[0507] 예를 들면, 멀티 컨테이너 담체에서의 효소 및 결합 반응의 진행을 측정하기 위한 기술은 당해 기술에 공지되어 있고 그리고, 비제한적으로, 다음과 같은 것을 포함한다.

- [0508] 분광 광도계 및 분광형광 검정은 당해 기술에 공지되어 있다. 이러한 검정의 예는 문헌 [Gordon, A. J. and Ford, R. A., (1972) The Chemist's Companion: A Handbook Of Practical Data, Techniques, And References, John Wiley and Sons, N.Y., Page 437]에 기재된 바와 같이 과산화물의 검출을 위한 비색계 검정의 사용을 포함한다.
- [0509] 형광 분광분석법은 반응 생성물의 생성을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 형광 방법론은 일반적으로 흡수 방법론보다 더 감수성이다. 형광 탐침의 사용은 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 검토를 위해, 문헌 [Bashford 등, (1987) Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach, pp. 91-114, IRL Press Ltd.]; 및 문헌 [Bell, (1981) Spectroscopy In Biochemistry, Vol. I, pp. 155-194, CRC Press] 참고.
- [0510] 분광 형광방법에서, 효소는 표적 효소에 의해 처리될 때 그것의 고유 형광을 변화시키는 기질에 노출된다. 전형적으로, 상기 기질은 비형광성이고 하나 이상의 반응을 통해 형광단으로 전환된다. 비제한적인 예로서, SMase 활성은 Amplex<sup>®</sup> Red 시약 (Molecular Probes, 오리건주 유진 소재)을 사용하여 검출될 수 있다. Amplex<sup>®</sup> Red를 사용하여 스핑고미엘리나제 활성을 측정하기 위해 다음과 같은 반응이 일어난다. 첫째, SMase가 스핑고미엘린을 가수 분해하여 세라미드와 포스포릴콜린을 생성한다. 둘째, 알칼리성 포스포타제는 포스포릴콜린을 가수 분해하여 콜린을 생성한다. 셋째, 콜린은 콜린 옥시다제에 의해 베타인으로 산화된다. 마지막으로, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 홀스래디쉬 페록시다아제의 존재하에 Amplex<sup>®</sup> Red와 반응하여 형광 생성물인 레소루핀을 생성하며 이로부터의 신호는 분광 형광분석법을 사용하여 검출된다.
- [0511] 형광분극화 (FP)는 수용체 단백질과 같은 더 큰 분자에 결합할 때 발생하는 형광단의 분자 회전의 속도에서의 감소에 기반하여, 결합된 리간드에 의해 극성화된 형광 방출을 허용한다. FP는 평면 편광으로 여기한 후 형광단 방출의 수직 및 수평 성분을 측정하여 실험적으로 결정된다. 형광단의 분자 회전이 감소될 때 극성화된 방출이 증가된다. 형광단은 더 큰 분자 (즉, 수용체)에 결합될 때 더 큰 극성화된 신호를 생성하여, 형광단의 분자 회전을 느리게 한다. 극성화된 신호의 크기는 형광 리간드 결합의 정도에 정량적으로 관련된다. 따라서, "결합된" 신호의 분극화는 고친화도 결합의 유지에 좌우된다.
- [0512] FP는 균질한 기술이며 반응은 매우 급속하여, 평형에 도달하는 데 몇 초에서 몇 분이 걸린다. 시약은 안정적이며 큰 배치가 준비될 수 있어, 높은 재현성을 초래한다. 이들 특성으로 인해 FP는 고도로 자동화 가능하며, 종종 단일의 사전 혼합된 추적자-수용체 시약으로 한 번의 인큐베이션으로 수행되는 것으로 입증되었다. 검토를 위해, 문헌 [Owicki 등, (1997), Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening, Genetic Engineering News, 17:27] 참고.
- [0513] FP는 그것의 판독이 방출 강도와 독립적이고 (문헌 [Checovich, W. J., 등, (1995) Nature 375:254-256; Dandliker, W. B., 등, (1981) Methods in Enzymology 74:3-28]) 따라서 형광 방출을 켜는 착색된 화합물의 존재에 비감수성이기 때문에 특히 바람직하다. FP 및 FRET (하기 참조)는 스핑고지질 수용체와 그것의 리간드 사이의 상호작용을 차단하는 화합물을 확인하는 데 매우 적합하다. 예를 들면, 문헌 [Parker 등, (2000) Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays, J Biomol Screen 5:77-88] 참고.
- [0514] FP 검정에서 사용될 수 있는 스핑고지질로부터 유래된 형광단은 상업적으로 입수가능하다. 예를 들면, Molecular Probes (오리건주 유진 소재)는 현재 스핑고미엘린 및 하나의 세라미드 형광단을 판매한다. 이들은, 각각, N-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-펜타노일)스핑고실 포스포콜린 (BODIPY<sup>®</sup> FL C5-스핑고미엘린); N-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-도데카노일)스핑고실 포스포콜린 (BODIPY<sup>®</sup> FL C12-스핑고미엘린); 및 N-(4,4-디플루오로-5,7-디메틸-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센-3-펜타노일)스핑고신 (BODIPY<sup>®</sup> FL C5-세라미드)이다. 미국특허번호 4,150,949 (젠타마이신에 대한 면역 검정)는 플루오레신티오카바닐 젠타마이신을 비롯한 플루오레신-표지된 젠타마이신을 개시한다. 추가의 형광단은 숙련자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0515] 예시적인 노말-및-극성화된 형광 판독기는 POLARION<sup>®</sup> 형광 분극화 시스템 (Tecan AG, 스위스 홈브레히티콘 소재)를 포함한다. 다른 검정용 일반적인 다중웰 플레이트 리더, 예컨대 VERSAMAX<sup>®</sup> 판독기 및 SPECTRAMAX<sup>®</sup> 멀티웰 플레이트 분광측정기 (둘 모두 Molecular Devices 제품)가 이용가능하다.
- [0516] 형광 공명 에너지 전달 (FRET)은 상호작용에 대한 또 다른 유용한 검정이고 기재되어 있다. 예를 들면, 문헌

[Heim 등, (1996) Curr. Biol. 6:178-182; Mitra 등, (1996) Gene 173:13-17]; 및 문헌 [Selvin 등, (1995) Meth. Enzymol. 246:300-345]참고. FRET는 공지된 여기 및 방출 파장을 갖는, 근접한 두 개의 형광 물질 사이의 에너지의 이동을 검출한다. 예로서, 단백질은 녹색 형광 단백질 (GFP)과의 융합 단백질로 표현될 수 있다. 단백질이 특이적으로 표적 분자와 상호 작용할 때와 같이 두 개의 형광 단백질이 근접해 있을 때, 공명 에너지는 하나의 여기된 분자에서 다른 분자로 전달될 수 있다. 그 결과, 샘플의 방출 스펙트럼이 전이하여, fMAX 멀티웰 형광 측정기 (Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일 소재)와 같은 형광 측정기로 측정될 수 있다.

[0517] 섬광 근접 검정 (SPA)은 표적 분자와의 상호작용을 검출하는데 특히 유용한 검정이다. SPA는 약제학적 산업에서 널리 사용되고 기재되어 있다 (문헌 [Hanselman 등, (1997) J. Lipid Res. 38:2365-2373; Kahl 등, (1996) Anal. Biochem. 243:282-283; Undenfriend 등, (1987) Anal. Biochem. 161:494-500]). 또한 하기를 참조한다: 미국 특허번호 4,626,513 및 4,568,649, 및 유럽 특허번호 0,154,734. 하나의 상업적으로 입수가능한 시스템은 FLASHPLATE<sup>®</sup> 섬광기-코팅된 플레이트 (NEN Life Science Products, 매사추세츠주 보스턴 소재)를 사용한다.

[0518] 표적 분자는 다양한 잘 알려진 수단에 의해 신틸레이터 플레이트에 결합될 수 있다. 융합 단백질 예컨대 GST, His6 또는 Flag 융합 단백질에 결합하도록 유도된 섬광기 플레이트가 이용가능하다. 표적 분자가 단백질 복합체 또는 다량체인 경우, 하나의 단백질 또는 하위단위가 먼저 플레이트에 부착될 수 있고, 그런 다음 복합체의 다른 성분이 결합 조건 하에서 나중에 첨가되어, 결합된 복합체를 생성할 수 있다.

[0519] 전형적인 SPA 검정에서, 발현 풀에서의 유전자 생성물은 방사선 표지되고 웰들에 첨가되고, 그리고 고정된 표적 분자인 고상 및 웰들 내의 섬광기 코팅과 상호작용하도록 허용된다. 검정은 즉시 측정되거나 평형에 도달하도록 허용될 수 있다. 어느 쪽이든 방사선 표지가 섬광기 코팅에 충분히 가까워지면, TOPCOUNT NXT<sup>®</sup> 마이크로 플레이트 섬광계수기 (Packard BioScience Co., 코네티컷주 메리던 소재)와 같은 장치에 의해 검출 가능한 신호를 생성한다. 방사선 표지된 발현 생성물이 표적 분자에 결합하면, 방사선 표지는 검출가능한 신호를 생성하기에 충분히 길게 섬광기에 근접해 있게된다.

[0520] 그에 반해서, 표적 분자에 결합하지 않거나 또는 단지 간단히 결합하는 표지된 단백질은 배경 위에 신호를 생성하기에 충분히 길게 섬광기 근처에 남아 있지 않을 것이다. 랜덤 브라운 형식 운동에 의해 야기된 섬광기 근처에서 소비된 임의의 시간은 또한 상당한 양의 신호를 초래하지 않을 것이다. 마찬가지로, 발현 단계 동안 사용된 잔류의 비편입된 방사선 표지는 존재할 수 있지만, 표적 분자와 상호 작용하기보다는 용액 상태로 될 것이기 때문에 상당한 신호를 생성하지 않을 것이다. 따라서 이들 비-결합 상호작용은 수학적으로 제거될 수 있는 특정 수준의 배경 신호를 야기할 것이다. 너무 많은 신호가 얻어지면, 요망된 특이성이 얻어질 때까지 염 또는 다른 개질제가 검정 플레이트에 직접적으로 첨가될 수 있다 (문헌 [Nichols 등, (1998) Anal. Biochem. 257:112-119]).

## [0521] V. 키나제 활성 검정

[0522] 키나제 활성에 대한 수많은 상이한 검정이 활성 조절제에 대한 분석 및/또는 특정한 키나제 또는 그룹 또는 키나제들에 대한 조절제의 특이성을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 하기 실시예에서 언급된 검정에 추가하여, 당해 분야의 숙련가는 이용될 수 있는 다른 검정을 알 것이며, 특정한 용도를 위해 검정을 변경할 수 있다. 예를 들면, 키나제에 관한 수많은 논문이 사용될 수 있는 검정을 기재하였다.

[0523] 추가의 대안적인 검정은 결합 결정을 채용할 수 있다. 예를 들면, 이러한 종류의 검정은 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 형식으로, 또는 AlphaScreen (증폭된 발광성 근접 균질한 검정)을 사용하여 스트렙타비딘 또는 포스포-특정 항체에 부착된 공여체 및 수용체 시약을 변화시킴에 의한 형식 중 어느 하나로 형식화될 수 있다.

## [0524] VI. 대안적인 화합물 형태 또는 유도체

### [0525] (a) 이성질체, 전구약물, 및 활성 대사물

[0526] 본 명세서에서 고려되는 화합물은 일반식 및 특정 화합물 둘 모두와 관련하여 기재된다. 또한, 본 명세서에서 기재된 화합물은 수많은 상이한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 이는 모두 본 개시내용의 범위 내에 있다. 예를 들면, 이들은 호변이성질체, 입체이성질체, 라세미 혼합물, 레지오이성질체, 염, 전구약물 (예를 들면 카복실산 에스테르), 용매화된 형태, 상이한 결정형태 또는 다형체, 및 활성대사물을 포함한다.

### [0527] (b) 호변이성질체, 입체이성질체, 레지오이성질체, 및 용매화된 형태

[0528] 일부 화합물은 호변이성질체현상을 나타낼 수 있는 것으로 이해된다. 그와 같은 경우에, 본 명세서에서 제공된



식은 가능한 호변이성질체 형태 중 단 하나만을 명확하게 나타낸다. 따라서, 본 명세서에서 제공된 식은 묘사된 화합물의 임의의 호변이성질체 형태를 나타내는 것으로 의도되며, 단지 상기 식의 도면에 의해 묘사된 특정 호변이성질체 형태에만 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0529] 마찬가지로, 본 개시내용에 따른 화합물의 일부는 입체이성질체, 즉 원자의 공간적 배향에서 상이하더라도 공유 결합된 원자의 동일한 원자 연결성을 갖는 입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서, 2중 이상의 입체이성질체 형태 (예를 들면 거울상 이성질체 또는 부분 입체이성질체)로 존재할 수 있는, 광학 입체이성질체일 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 단일 입체이성질체 (즉, 본질적으로 다른 입체이성질체가 없음), 라세미체, 및/또는 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, 입체이성질체는, 이중결합의 인접한 탄소에 치환체의 시스- 또는 트랜스- 배향과 같은 기하이성질체를 포함한다. 모든 이러한 단일 입체이성질체, 라세미체 및 이들의 혼합물은 본 개시내용의 범위 내인 것으로 의도된다. 반대로 명시되지않는 한, 모든 이러한 입체이성질체의 형태는 본 명세서에서 제공된 식 내에 포함된다.

[0530] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키랄 화합물은 적어도 80%의 단일 이성질체 (60% 거울상 이성질체 과잉 ("e.e.") 또는 부분 입체이성질체 과잉 ("d.e."), 또는 적어도 85% (70% e.e. 또는 d.e.), 90% (80% e.e. 또는 d.e.), 95% (90% e.e. 또는 d.e.), 97.5% (95% e.e. 또는 d.e.), 또는 99% (98% e.e. 또는 d.e.)를 함유하는 형태로 된다. 당해 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이, 하나의 키랄 중심을 갖는 광학적으로 순수한 화합물은 2개의 가능한 거울상 이성질체 (즉, 거울상 이성질체로 순수함) 중 하나로 본질적으로 구성되는 것이고, 그리고 1 초과인 키랄 중심을 갖는 광학적으로 순수한 화합물은 부분 입체이성질체로 순수한 것 및 거울상 이성질체로 순수한 것 둘 모두인 것이다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 광학적으로 순수한 형태로 존재한다.

[0531] 합성이 이중 결합, 특히 탄소-탄소 이중 결합에서 단일 기의 첨가를 포함하는 화합물의 경우, 상기 첨가는 이중 결합-연결된 원자 중 하나에서 발생할 수 있다. 이러한 화합물의 경우, 본 개시내용은 이러한 레지오이성질체 양자를 포함한다.

### [0532] (c) 전구약물 및 대사물

[0533] 본 명세서에서 기재된 본 식 및 화합물에 부가하여, 본 개시내용은 또한 전구약물 (일반적으로 약제학적으로 허용가능한 전구약물), 활성 대사성 유도체 (활성 대사물), 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0534] 전구약물은 생리적 상태 하에서 대사작용될 때 또는 가용매분해에 의해 전환될 때 요망된 활성 화합물을 생성하는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 전구약물은, 비제한적으로, 활성 화합물의 에스테르, 아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 우레이드, 용매화물, 또는 수화물을 포함한다. 전형적으로, 전구약물은 활성 화합물보다 불활성, 또는 더 적은 활성이지만, 그러나 유리한 취급, 투여, 및/또는 대사성 특성 중 하나 이상을 제공할 수 있다. 예를 들면, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르이고; 대사작용 동안, 에스테르 기가 절단되어 활성 약물을 생성한다. 또한, 일부 전구약물은 효소학적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는, 추가의 화학적 반응에 의해 활성 화합물을 생성하는 화합물을 생성한다.

[0535] 이러한 맥락에서, 전구약물의 일반적인 예는 카복실산의 알킬 에스테르이다. 본 개시내용의 화합물에 관하여, 추가의 예는, 비제한적으로, 아자인돌 코어의 피롤 질소 (즉 N1)에 아마이드 또는 카바메이트 유도체를 포함한다.

[0536] 문헌 [The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)]에서 기재된 바와 같이, 전구약물은 2개의 비-배타적인 카테고리인, 생체전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 개념상으로 분할될 수 있다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 불활성이거나 또는 상응하는 활성 약물 화합물에 비교하여 낮은 활성을 가지고, 하나 이상의 보호기를 함유하고 그리고 대사 또는 가용매분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 배출된 대사성 생성물 둘 모두는 허용 가능하게 낮은 독성을 가져야 한다. 전형적으로, 활성 약물 화합물의 형성은 다음의 유형 중 하나인 대사 과정 또는 반응을 포함한다:

[0537] 산화적 반응: 산화적 반응은 비제한적으로 반응 예컨대 알코올, 카보닐, 및 산 작용기의 산화, 지방족 탄소의 하이드록실화, 지환족 탄소원자의 하이드록실화, 방향족 탄소원자의 산화, 탄소-탄소 이중결합의 산화, 질소-함유 작용기의 산화, 실리콘, 인, 비소, 및 황의 산화, 산화적 N-탈알킬화, 산화적 O- 및 S-탈알킬화, 산화적 탈아미노화뿐만아니라 다른 산화적 반응으로 예시된다.

[0538] 환원적 반응: 환원적 반응은 비제한적으로 반응 예컨대 카보닐 작용기의 환원, 알코올 작용기 및 탄소-탄소 이

중결합의 환원, 질소-함유 작용기의 환원, 및 다른 환원 반응으로 예시된다.

- [0539] 산화 상태의 변화가 없는 반응: 산화 상태의 변화가 없는 반응은 비제한적으로 반응 예컨대 에스테르 및 에테르의 가수분해, 탄소-질소 단일 결합의 가수분해의 절단, 비-방향족 헤테로사이클의 가수분해의 절단, 다중결합에서의 수화 및 탈수, 탈수반응으로부터 유래한 신규한 원자 연결, 가수분해의 탈할로겐화, 수소 할라이드 분자의 제거, 및 기타 이와 같은 반응으로 예시된다.
- [0540] 담체 전구약물은 이송 모이어티를 함유하는, 예를 들면, 작용의 부위(들)로 흡수 및/또는 국제화된 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 그와 같은 담체 전구약물에 대해 바람직하게는, 약물 모이어티와 이송 모이어티 사이의 연결은 공유결합이고, 본 전구약물은 불활성이거나 또는 약물 화합물보다 더 적은 활성이고, 전구약물 및 임의의 방출 이송 모이어티는 허용 가능하게 무독성이다. 이송 모이어티가 흡수를 고양하기 위해 의도된 전구약물의 경우, 전형적으로 이송 모이어티의 방출은 신속해야 한다. 다른 사례에서, 느린 방출을 제공하는 모이어티, 예를 들면, 특정 폴리머 또는 다른 모이어티, 예컨대 사이클로텍스트린을 이용하는 것이 바람직하다 (예를 들면, 본 명세서에 참고로 편입된, Cheng 등의 미국 특허 공개 번호 2004/0077595 참조). 이러한 담체 전구약물은 경구로 투여된 약물에 대해 종종 유리하다. 담체 전구약물은, 예를 들면, 다음과 같은 특성 중 하나 이상을 개선하기 위해 사용될 수 있다: 증가된 친유성, 약리적 효과의 증가된 지속기간, 증가된 부위-특이적성, 감소된 독성 및 역반응, 및/또는 약물 제형에서의 개선 (예를 들면 안정성, 수용성, 바람직하지 않은 관능적 또는 이화학적 특성의 억제). 예를 들면, 친유성은 친유성 카복실산으로 하이드록실 기의 에스테르화, 또는 알코올, 예를 들면, 지방족 알코올로 카복실산 기의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다. Wermuth, 상동.
- [0541] 전구약물은 단일 단계에서 전구약물 형태로부터 활성 형태로 진행할 수 있거나 또는 그 자체가 활성을 가질 수 있거나 불활성일 수 있는 하나 이상의 중간 형태를 가질 수 있다.
- [0542] 대사물, 예를 들면, 활성 대사물은 상기에 기재된 바와 같은 전구약물, 예를 들면 생체전구체 전구약물과 중첩된다. 따라서, 이러한 대사물은 약리적으로 활성 화합물 또는 대상체의 신체에서 대사 과정으로부터 유래된 유도체인 약리적으로 활성 화합물로 더 대사되는 화합물이다. 이들 중, 활성 대사물은 이러한 약리적으로 활성 유도체 화합물이다. 전구약물의 경우, 전구약물 화합물은 일반적으로 불활성이거나 대사성 생성물보다 낮은 활성을 갖는다. 활성 대사물의 경우, 모 화합물은 활성 화합물이거나 불활성 전구약물일 수 있다.
- [0543] 전구약물 및 활성 대사물은 당해 분야에 공지된 일상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bertolini 등, 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan 등, 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, 상동] 참고.
- [0544] **(d) 약제학적으로 허용가능한 염**
- [0545] 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로 또는 그의 형태로 제형화될 수 있다. 고려된 약제학적으로 허용가능한 염 형태는, 비제한적으로, 모노, 비스, 트리스, 테트라키스, 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 이들이 투여되는 양 및 농도로 무독성이다. 이러한 염의 제조는 그것의 생리적 효과를 발휘하는 것을 방해함이 없이 화합물의 물리적 특징을 변경함에 의해 약리적 사용을 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성에서의 유용한 변경은 경점막 투여를 용이하게 하기 위해 용융점을 낮추는 것 및 약물의 더 높은 농도 투여를 용이하게 하기 위해 용해도를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0546] 약제학적으로 허용가능한 염은 산 부가염 예컨대 설페이트, 염화물, 하이드로클로라이드, 푸마레이트, 말레이트, 포스페이트, 설페메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설페메이트 및 퀴네이트를 함유하는 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 산 예컨대 염산, 말레인산, 황산, 인산, 설패산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, *p*-톨루엔설포산, 사이클로헥실설패산, 푸마르산, 및 퀴닌산으로부터 수득될 수 있다.
- [0547] 약제학적으로 허용가능한 염은 또한, 산성작용기, 예컨대 카복실산 또는 페놀이 존재할 때, 염기 부가염 예컨대 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, *t*-부틸아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 암모늄, 알킬아민, 및 아연을 함유하는 것들을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995] 참고. 이러한 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0548] 약제학적으로 허용가능한 염은 표준 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물의 유리 염기 형태는 적합

한 용매, 예컨대 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성-알코올 용액에 용해되고 그 다음 상기 용액을 증발시킴에 의해 분리될 수 있다. 또 다른 예에서, 염은 유기 용매에서 유리 염기와 산을 반응시킴에 의해 제조될 수 있다.

[0549] 따라서, 예를 들면, 특정한 화합물이 염기인 경우, 요망된 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 및 기타 동종의 것으로, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글라이콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 p-톨루엔설펜산 또는 에탄설펜산, 등으로 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0550] 유사하게, 특정한 화합물이 산인 경우, 요망된 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물, 등으로 유리 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시는 아미노산, 예컨대 L-글리신, L-라이신, 및 L-아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 및 3차 아민, 및 환형 아민, 예컨대 하이드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모폴린 또는 피페라진으로부터 유래된 유기염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기염을 포함한다.

[0551] 상이한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 복합체로서 존재할 수 있다. 복합체의 예는 8-클로로테오필린 복합체 (예를 들면, 디벤하이드리네이트: 디펜히드라민 8-클로로테오필린 (1:1) 복합체; 드라마민에 유사) 및 다양한 사이클로텍스트린 함유 복합체를 포함한다.

[0552] 반대로 명시되지 않는 한, 본 명세서에서의 화합물의 사양은 이러한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

#### [0553] (e) 다른 화합물 형태

[0554] 고형물인 제제의 경우, 당해 분야의 숙련가에 의해 화합물 및 염은 상이한 결정 또는 다형 형태로 존재할 수 있거나, 공-결정으로서 제형화될 수 있거나 또는 비정질 형태일 수 있거나 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들면 부분적으로 결정성, 부분적으로 비정질, 또는 다형체의 혼합물)일 수 있고 이들 모두는 본 개시내용 및 지정된 식의 범위 내에 있는 것으로 의도된다고 이해된다. 염은 산/염기 부가에 의해 형성되고, 즉 관심있는 화합물의 유리 염기 또는 유리 산은 각각 상응하는 부가 염기 또는 부가 산과의 산/염기 반응을 형성하여 이온성 전하 상호작용을 일으키는 반면에, 공-결정은 중성 화합물 사이에 형성된 신규한 화학종으로, 동일한 결정 구조에 화합물과 추가 분자종을 생성한다.

[0555] 일부사례에서, 본 개시내용의 화합물은 산 또는 염기로 복합체화되어, 염기 부가염 예컨대 암모늄, 디에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 디에탄올아민, t-부틸아민, 피페라진, 메글루민; 산 부가염, 예컨대 아세테이트, 아세틸살리실레이트, 베실레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루타레이트, 하이드로클로레이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트 및 토실레이트; 및 아미노산 예컨대 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린을 포함한다. 산 또는 염기와 본 개시내용의 화합물을 배합시키는 단계에서, 결정성 물질 예컨대 전형적인 염 또는 공-결정보다는 비정질 복합체가 형성된다. 일부 사례에서, 복합체의 비정질 형태는 산 또는 염기와 혼합된 모화합물의 추가의 처리에 의해, 예컨대 분무-건조, 기계화학 방법 예컨대 볼러 압축, 또는 마이크로웨이브 조사에 의해 용이하게 된다. 그와 같은 방법은 또한 상기 복합체의 비정질 특성을 추가로 안정화시키는, 비제한적으로, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS) 및 메타크릴산 코폴리머 (예를 들면 Eudragit® L100-55)를 포함한, 이온성 및/또는 비-이온성 폴리머 시스템의 첨가를 포함할 수 있다. 그와 같은 비정질 복합체는 몇 개의 이점을 제공한다. 예를 들면, 유리 염기에 비해 용융온도를 낮추는 것은 추가의 가공, 예컨대 고온 용융 압출을 용이하게 하여 화합물의 생물 약제학적 특성을 더욱 개선한다. 또한, 비정질 복합체는 쉽게 부서지기 쉬워, 캡슐 또는 정제 형태로 고체의 장입을 위한 개선된 압축을 제공한다.

[0556] 추가로, 식은 확인된 구조의 수화된 또는 용매화된 것뿐만 아니라 비수화된 또는 불용매화된 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 지시된 화합물은 수화된 형태 및 비-수화된 형태 둘 모두를 포함한다. 용매화물의 다른 예는 적합한 용매, 예컨대 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸설펜사이드, 에틸아세테이트, 아세트산,

또는 에탄올아민과 조합된 구조를 포함한다.

## [0557] VII. 제형 및 투여

[0558] 본 방법 및 화합물은 전형적으로 인간 대상체에 대한 치료법으로 사용될 것이다. 그러나, 이들은 또한 다른 동물 대상체에서 유사한 또는 동일한 징후를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 맥락에서, 용어들 "대상체", "동물 대상체", 및 기타 동종의 것은 인간 및 비-인간 척추동물, 예를 들면 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 스포츠 및 상업적 동물, 예를 들면, 말, 소, 돼지, 양, 설치류, 및 애완동물, 예를 들면, 개와 및 고양이를 지칭한다.

[0559] 적합한 투약 형태는 부분적으로 사용 또는 투여경로, 예를 들면, 경구, 경피, 경점막, 흡입제, 또는 주사로 (비경구)에 의존한다. 이러한 투약 형태는 화합물이 표적 세포에 도달하도록 허용되어야 한다. 다른 인자가 당해 분야에서 잘 알려져 있고, 독성 및 화합물 또는 조성물이 그것의 효과를 발휘하는 것을 지연시키는 투약 형태와 같은 고려 사항들을 포함한다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌 [The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (이로써 본 명세서에 참고로 편입됨)]에서 발견될 수 있다.

[0560] 조성물을 생성하기 위해 담체 또는 부형제가 사용될 수 있다. 본 담체 또는 부형제는 화합물의 투여를 용이하게 하기 위해 선택될 수 있다. 담체의 예는 탈산갈슘, 인산갈슘, 다양한 당류 예컨대 락토오스, 글루코스, 또는 수크로오스, 또는 전분의 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌글리콜 및 생리적으로 양립 가능한 용매를 포함한다. 생리적으로 양립가능한 용매의 예는 주사용 물 (WFI)의 멸균된 용액, 염수용액, 및 텍스트로오스를 포함한다.

[0561] 본 화합물은 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경구, 경점막, 직장, 경피, 또는 흡입제를 비롯한 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 경구투여에 의해 투여될 수 있다. 경구투여의 경우, 예를 들면, 본 화합물은 종래의 경구 투약 형태 예컨대 캡슐, 정제, 및 액상제제 예컨대 시럽, 엘릭시르, 및 농축된 드롭스로 제형화될 수 있다.

[0562] 흡입제의 경우, 본 개시내용의 화합물은 건조 분말 또는 적합한 용액, 현탁액, 또는 에어로졸로 제형화될 수 있다. 분말 및 용액은 당해 분야에서 공지된 적합한 첨가제로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 분말은 적합한 분말 베이스 예컨대 락토오스 또는 전분을 포함할 수 있고, 용액은 프로필렌글리콜, 멸균수, 에탄올, 염화나트륨 및 다른 첨가제, 예컨대 산, 알칼리 및 완충액 염을 포함할 수 있다. 이러한 용액 또는 현탁액은 스프레이, 펄프, 아토마이저, 또는 분무기, 및 기타 동종의 것을 통해 흡입함에 의해 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 다른 흡입 요법, 예를 들면 코르티코스테로이드 예컨대 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 부데소니드, 및 모메타손 푸로에이트; 베타 효능제 예컨대 알부테롤, 살메테롤, 및 포르모테롤; 항콜린성 제제 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 또는 티오토로피움; 혈관확장제 예컨대 트레프로스티날 및 일로프로스트; 효소 예컨대 DNAase; 치료 단백질; 면역글로불린 항체; 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 단일 또는 이중가닥 DNA 또는 RNA, siRNA; 항생제 예컨대 토브라마이신; 무스카린성 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 사이토카인 길항제; 프로테아제 억제제; 크로몰린 나트륨; 네도크릴 나트륨; 및 나트륨 크로모글리케이이트와 함께 사용될 수 있다.

[0563] 경구 사용을 위한 약제학적 제제는, 예를 들면 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 수득한 혼합물을 선택적으로 연삭하고, 요망하는 경우, 적합한 보조물을 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공처리하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 충전제 예컨대 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 (CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP: 포비돈)이다. 요망하는 경우, 붕해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 찬천, 또는 알긴산, 또는 이의 염 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[0564] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 선택적으로, 예를 들면, 아라비아 검, 탈크, 폴리-비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는, 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료가 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하거나 또는 특정화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅물에 첨가될 수 있다.

[0565] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 압입형 캡슐 ("젤라틴캡슐") 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질, 밀봉 캡슐 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 압입형 캡슐은 충전제 예컨대



대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 스테아르산 마그네슘 및, 선택적으로, 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEGs)에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0566] 대안적으로, 주사 (비경구 투여)가 사용될 수 있고, 그 예는 근육내, 정맥내, 복강내, 및/또는 피하이다. 주사의 경우, 본 개시내용의 화합물은 멸균된 액체 용액 내, 예컨대 생리적으로 양립가능한 완충액 또는 용액, 예컨대 염수 용액, 한스 용액, 또는 링거액 내에 제형화된다. 또한, 본 화합물은 고형 형태로 제형화되어 사용 직전에 재용해 또는 현탁될 수 있다. 동결건조된 형태가 또한 생산될 수 있다.

[0567] 투여는 또한 경점막, 국소, 경피, 또는 흡입제 수단에 의할 수 있다. 경점막, 국소 또는 경피 투여를 위해, 침투되어 지는 장벽에 적절한 침투제가 본 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당해 분야에 일반적으로 공지되어 있고, 그리고, 예를 들면, 경점막 투여를 위해, 담즙산 염 및 후시딘산 유도체를 포함한다. 또한, 침투를 용이하게 하기 위해 세제가 사용될 수 있다. 경점막 투여는, 예를 들면, 비강 스프레이 또는 좌약 (직장 또는 질)을 통할 수 있다.

[0568] 본 개시내용의 국소 조성물은 당해 분야에서 공지된 적절한 담체의 선택에 의해 오일, 크림, 로션, 연고, 및 기타 동종의 것으로 제형화된다. 적합한 담체는 식물성 또는 광물성 오일, 백색 바셀린 (백색 연질 파라핀), 분지쇄 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 고분자량 알코올 ( $C_{12}$  초과)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 담체는 활성성분이 그 안에서 가용성인 것들이다. 유화제, 안정화제, 휴펙턴트 및 산화방지제뿐만 아니라 요망하는 경우 색상 또는 방향을 부여하는 제제가 또한 포함될 수 있다. 국소 도포용 크림은 활성 성분을 그 안에 혼합하고 소량 용매 (예를 들면 오일)에 용해되고, 혼합된 광유, 자가-에멀전화 밀랍 및 물의 혼합물로부터 제형화된다. 추가로, 경피 수단에 의한 투여는 활성 성분 및 선택적으로 당해 분야에 공지된 하나 이상의 담체 또는 희석제가 함침된 경피 패치 또는 드레싱 예컨대 붕대를 포함할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서는, 투약은, 물론, 투약 요법에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적인 것이다.

[0569] 투여되는 다양한 화합물의 양은 화합물  $IC_{50}$ , 화합물의 생물학적 반감기, 대상체의 연령, 크기, 및 체중, 및 치료되는 징후와 같은 인자를 고려하여 표준절차에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 인자의 중요성은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 일반적으로, 용량은 약 0.01 내지 50 mg/치료될 대상체의 kg, 또는 0.1 내지 20 mg/치료될 대상체의 kg 사이일 것이다. 다중 용량이 사용될 수 있다.

[0570] 본 개시내용의 화합물은 또한 동일한 질환을 치료하기 위한 다른 요법과 함께 사용될 수 있다. 이러한 병용 사용은 상이한 시간에 본 화합물과 하나 이상의 다른 치료제의 투여, 또는 본 화합물과 하나 이상의 다른 요법의 공-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투약량은 조합으로 사용된 본 개시내용의 화합물 또는 다른 치료제 중 하나 이상에 대해 변형될 수 있고, 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해, 단독 사용된 화합물 또는 요법에 비해 투약된 양에서 감소할 수 있다.

[0571] 조합으로 사용은 다른 요법, 약물, 의료 절차 등과 함께 사용을 포함하는 것으로 이해되고, 여기서 다른 요법 또는 절차는 본 개시내용의 화합물과 상이한 시간에 (예를 들면 단시간 내에, 예컨대 시간 (예를 들면 1, 2, 3, 4-24 시간) 내에, 또는 더 긴 시간 (예를 들면 1-2 일, 2-4 일, 4-7 일, 1-4 주) 내에), 또는 본 개시내용의 화합물과 동시에 투여될 수 있다. 조합으로 사용은 또한 한 번에 투여되거나 또는 드물게는, 다른 요법 또는 절차 전 또는 후 단시간 또는 더 긴 시간 내에 투여된 본 개시내용의 화합물과 함께 수술과 같이 투여되는 요법 또는 의료 절차와 함께 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상이한 투여 경로 또는 동일한 투여 경로에 의해 전달되는 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물 치료제의 전달을 제공한다. 임의의 투여 경로에 대한 조합으로의 사용은, 2개의 화합물에 투여될 때 그것의 치료 활성을 유지하는 그와 같은 방식으로 이들이 화학적으로 연결되는 제형을 포함하여, 임의의 제형에서 함께 동일한 투여 경로에 의해 전달되는 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물 치료제의 전달을 포함한다. 일 구현예에서, 다른 약물 요법은 본 개시내용의 하나 이상의 화합물과 함께 공-투여될 수 있다. 공-투여에 의한 조합으로의 사용은 공-제형 또는 화학적으로 결합된 화합물의 제형의 투여, 또는 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여되는, 서로 단시간 내에 (예를 들면 1 시간, 2 시간, 3 시간, 최대 24 시간 내에) 별도의 제형으로 2종 이상의 화합물의 투여를 포함한다. 별도의 제형의 공-투여는 하나의 디바이스, 예를 들면 동일한 흡입제 디바이스, 동일한 주사기, 등을 통한 전달, 또는 서로 단시간 내에 별도의 디바이스로부터의 투여에 의한 공-투여를 포함한다. 동일한 경로에 의해 전달된 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 추가의 약물 요법의 공-제형은 이들이 하나의 제형에서 조합된 별도의 화합물을 포함하는 하나의 디바이스에 의해 투여될 수 있도록 하는 함께한 물질, 또는 이들이 여전히 그것의 생물

학적 활성을 유지하면서 화학적으로 결합되도록 변형된 화합물의 제제를 포함한다. 이러한 화학적으로 결합된 화합물은 *생체내에서* 실질적으로 유지된 연결을 가질 수 있거나, 상기 연결은 *생체내에서* 파괴되어, 두 활성 성분을 분리할 수 있다.

[0572] 특정 구현예에서, 환자는 60세 이상이고 1차 암 요법 후 재발한 환자이다. 특정 구현예에서, 환자는 18세 이상이고 2차 암 요법 후 재발하였거나 난치성이다. 특정 구현예에서, 환자는 60세 이상이고 1차 암 요법에 기본적으로 난치성이다. 특정 구현예에서, 환자는 70세 이상이고 이전에 치료되지 않았다. 특정 구현예에서, 환자는 70세 이상이고 암요법에 부적격이고 및/또는 이로부터 이득을 얻지 못할 것 같다.

[0573] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에서 사용된 치료적 유효량은 1일당 적어도 10mg의, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체이다. 특정 구현예에서, 치료적 유효량은 투약량 당 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500 mg이다. 다른 구현예에서, 치료적 유효량은 1일 또는 초과당 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 mg이다. 특정 구현예에서, 본 화합물은 계속해서 투여된다. 특정 구현예에서, 본 화합물은 하나 이상의 투약량으로 매일 (예컨대 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 및 기타 동종의 것) 또는 매주 (예컨대 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 매주 4회, 및 기타 동종의 것) 투여된다.

[0574] 특정 구현예에서, 1일당 적어도 10, 50, 90, 100, 135, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000mg의, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를, 질환 또는 병태를 갖는 포유동물에 투여함에 의해 FLT3 또는 종양발생 FLT3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 본 화합물은 비어있는 위에 투여된다.

#### [0575] VIII. FLT3 또는 c-Kit 키나제에 의해 매개된 병태를 치료하는 방법

[0576] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 FLT3 또는 c-kit 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 이들의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을, 상기 질환 또는 병태에 대한 하나 이상의 다른 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. FLT3 단백질 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태의 비-제한적인 예는 급성 골수 백혈병, 줄기세포 이식을 위한 줄기세포 절제 및 골수준비, 원발성 진행성 다발성 경화증, 복합부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스방거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 율슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두측두 치매, 가성-치매, 방광암, 기저세포 암종, 담관 암종, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬 친화 세포종, 악성 말초신경 세포 종양, 악성 말초신경 외피종양 (MPNST), 피부 및 망상신경 섬유종, 평활근섬종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근 육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 복수, 악성복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양암종, 타액샘의 선방세포암종, 위장기질종양 (GIST), 신체의 잠재적인 공간에서, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복수라고 알려진 복막 삼출을 야기하는 종양, 거대세포 종양 (GCT), 뼈 이외 육종의 GCT, 종양 혈관 신생, 또는 주변분비 종양 성장을 포함한다.

[0577] 일 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료적 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들), 이러한 화합물의 전구약물, 이러한 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 제형을 투여함에 의해, 그것을 필요로 하는 대상체에서

질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 화합물은 단독으로 될 수 있거나 또는 조성물의 일부일 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료적 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들), 이러한 화합물의 전구약물, 이러한 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 제형을, 질환 또는 병태에 대한 하나 이상의 다른 적합한 요법과 조합하여 투여함에 의해, 그것을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0578] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 리소좀 축적 장애이다. 리소좀 축적 장애의 비-제한적인 예는 뮤코지질증, 알파-만노시도시스; 아스파르틸글루코사민노증; 바텐병; 베타-만노시도시스; 시스틴증; 다논병; 파브리병; 파버병; 푸코시드축적증; 갈락토시알리다제결핍증; 고셔병; 강글리오시드증 (예를 들면, GM1 강글리오시드증 및 GM2-강글리오시드증 AB 변이체); 크라베병; 이염성 백질이상증; 뮤코다당체침착증장애 (예를 들면, MPS I - 헐러증후군, MPS II - 헌터증후군, MPS III - 산필립프 (A,B,C,D), MPS IVA - 모르키오, MPS IX - 하이알로니다제, 결핍, MPS VI - 마로토-라미, 또는 MPS VII - 슬라이증후군); 뮤코지질증 1형(시알리다제결핍증); 뮤코지질증 2형(I-세포질환); 뮤코지질증 형 III형 (가성-헐러 다발이상증); 뮤코지질증 IV형; 다중설과타제결핍; 니만-피크 유형 A, B, C; 폼페병 (글리코겐 축적 질환); 피크노디소토시스; 샌드호프병; 윈들러 질환; 살라병/시알산 축적 질환; 테이-삭스; 및 올만 질환을 포함한다.

[0579] 본 명세서에서 기재된 화합물 중 하나 이상으로 질환 또는 병태의 치료를 포함하는 측면 및 구현예에서, 본 개시내용은 예를 들면, 비정상 FLT3 활성화 (예를 들면 키나제 활성화)를 특징으로 하는 질환 또는 병태를, 그것을 필요로 하는 대상체 (예를 들면 포유동물 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠동물, 흥미 있는 상업적 동물 예컨대 소, 농장동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이)에서 FLT3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물(들)의 유효량을 FLT3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 그 위험에 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, FLT3 키나제는 돌연변이된 형태이다. 또 다른 구현예에서, FLT3 키나제 돌연변이는 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이이다. 또 다른 구현예에서, FLT3 돌연변이는 추가로 D835Y, F691L 또는 D835Y와 F691L 둘 모두를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 병태는 급성 골수 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 또는 만성 골수성 백혈병으로부터 선택된다.

[0580] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 돌연변이체 FLT3 키나제, 예컨대 FLT3 ITD 및 약물내성 FLT3 돌연변이체 예컨대 D835Y 및 F691L을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 이들의 약제학적 조성물을 시험관내 또는 생체내 중 어느 하나에서 세포 또는 FLT3 돌연변이체 단백질 키나제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0581] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 이들의 약제학적 조성물의 사용을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한, 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0582] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에서의 질환 또는 병태는 암이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에서의 질환 또는 병태는 고형종양이다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에서의 질환 또는 병태는 혈액매개 종양이다. 또 다른 구현예에서, 상기 질환 또는 병태는 백혈병이다. 특정 구현예에서, 상기 백혈병은 급성 골수 백혈병이다. 특정 구현예에서, 상기 백혈병은 급성 림프구성 백혈병이다. 또 다른 구현예에서, 상기 백혈병은 난치성 또는 약물 내성 백혈병이다.

[0583] 특정 구현예에서, 약물 내성 백혈병은 약물 내성 급성 골수 백혈병이다. 특정 구현예에서, 약물 내성 급성 골수 백혈병을 갖는 포유동물은 활성화 FLT3 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 약물 내성 급성 골수 백혈병은 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 약물 내성 급성 골수 백혈병은 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이 및 약물 내성 D835Y 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 약물 내성 급성 골수 백혈병은 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이 및 약물 내성 F691L 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 약물 내성 급성 골수 백혈병은 FLT3 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이 및 약물 내성 D835Y 및 F691L 돌연변이를 갖는다.

[0584] VII. 병용 요법

[0585] 단백질 키나제 조절제는, 특히 암의 치료에서 또 다른 약리적으로 활성 화합물, 또는 2종 이상의 다른 약리적으로 활성 화합물과 유용하게 조합될 수 있다. 일 구현예에서, 본 조성물은 동일한 질환 징후에 대해 치료적으로 효과적인 하나 이상의 화합물과 함께 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하고, 여기서 상기 화합물은 질환 징후에 대해 상승작용 효과를 가진다. 일 구현예에서, 본 조성물은 암을 치료하는데 효과적인 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들) 및 동일한 암을 치료하는데 효과적인 하나 이상의 다른 화합물을 포함하고, 추가로 여기서 본 화합물들은 암을 치료하는데 상승작용으로 효과적이다.

[0586] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 이들의 약제학적 조성물 및 하나 이상의 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 제제는, 비제한적으로, 아도젤레신, 알트레타민, 벤다무스틴, 바이젤레신, 부설판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카모푸르, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 포테무스틴, 헵셀팜, 이포스파마이드, 임프로셀판, 이로플벤, 로무스틴, 만노셀판, 메클로르에타민, 멜팔란, 미토브로니톨, 네다플라틴, 니무스틴, 옥살리플라틴, 피포셀판, 프레드니무스틴, 프로카바진, 라니무스틴, 사트라플라틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 티오테파, 트레오셀판, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트라이플라틴 테트라니트레이트, 트로포스파마이드, 및 우라무스틴을 비롯한 알킬화제; 비제한적으로, 아클라루비신, 암루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가릴, 미토마이신, 네오카르지노스타틴, 펜토스타틴, 피라루비신, 플리카마이신, 발루비신, 및 조루비신을 비롯한 항생제; 비제한적으로, 아미노프테린, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 켐시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토피린, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉세드, 아자티오프린, 팔티트렉세드, 테가푸르-우라실, 티오구아닌, 트리메토프림, 트리메트렉세이트, 및 비다라빈을 비롯한 항대사물질; 비제한적으로, 알렘투주맙, 베마시주맙, 세톡시맙, 갈릭시맙, 켐투주맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 90 Y 이브리투모맙티옥세탄, 이필리무맙, 및 트레멜리무맙을 비롯한 면역요법; 비제한적으로, 아나스트로졸, 안드로젠, 부세렐린, 디에틸stil베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 플베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 마게스트롤, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미펜을 비롯한 호르몬 또는 호르몬 길항제; 비제한적으로, DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀, DHA-파클리탁셀, 및 테세탁셀을 비롯한 탁산; 비제한적으로, 알리트레티노인, 백사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 및 트레티노인을 비롯한 레티노이드; 비제한적으로, 데메콜신, 호모하링토닌, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 및 비노렐빈을 비롯한 알칼로이드; 비제한적으로, AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 및 탈리도마이드를 비롯한 항혈관형성제; 비제한적으로, 암사크린, 벨로테칸, 에도테카린, 에토포시드, 에토포시드포스페이트, 엑사테칸, 이리도테칸 (또한 활성 대사물 SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캅토테신)), 루칸톤, 미톡산트론, 픽산트론, 루비테칸, 테니포시드, 토포테칸, 및 9-아미노캅토테신을 비롯한 토포이소머라제 억제제; 비제한적으로, 악시티닙 (AG 013736), 다사티닙 (BMS 354825), 에를로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙메실레이트, 라파티닙, 모테사닙디포스페이트 (AMG 706), 닐로티닙 (AMN107), 셀리시클립, 소라페닙, 수니티닙 말레이트, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 및 바탈라닙을 비롯한 키나제 억제제; 비제한적으로, 보르테조밐, 젤다나마이신, 및 라파마이신을 비롯한 표적화된 신호 전달도입 억제제; 비제한적으로, 이미퀴모드, 인터페론- $\alpha$ 와, 및 인터류킨-2를 비롯한 생물학적 반응 조절제; 및 비제한적으로 3-AP (3-아미노-2-카복시알데하이드티오세미카바존), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지타이드, 엘레스클로몰, 에리볼린 메실레이트 (E7389), 익사베필론, 로니다민, 마



소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 설린단, 테스토락톤, 티아조퓨린, mTOR 억제제 (예를 들면 템시롤리무스, 에버롤리무스, 데포르리무스), PI3K 억제제 (예를 들면 BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들면 PD-332991), Akt 억제제, Hsp90 억제제 (예를 들면 타네스피마이신) 및 파르네실 전달효소 억제제 (예를 들면 티피파르닙); MEK 억제제 (예를 들면, AS703026, AZD6244 (셀루메티닙), AZD8330, BIX02188, C11040 (PD184352), D-87503, GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, PDEA119 (BAY 869766), TAK-733)를 비롯한 다른 화학 치료제로부터 선택된다.

[0587] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 각각의 방법은 제2 치료제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 제2 치료제 항암제이다. 특정 구현예에서, 상기 제2 치료제 단백질 키나제 억제제; 특정 구현예에서, 티로신 키나제 억제제; 그리고 또 다른 구현예에서, 비제한적으로, 수니티닙, 세디라닙, XL-184 유리 염기 (카보잔티닙, 포나티닙 (AP24534), PHA-665752, 도비티닙 (TKI258, CHIR-258), AC220 (퀴자르티닙), TG101209, KW-2449, AEE788 (NVP-AEE788), MP-470 (아무바티닙), TSU-68 (SU6668, 오란티닙, ENMD-2076, 바탈라닙 디하이드로클로라이드 (PTK787) 및 탄두티닙 (MLN518)을 비롯한 제2 FLT3 키나제 억제제이다.

[0588] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에게 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 적합한 요법과 조합하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함에 의해, 돌연변이체 FLT3 키나제 (예컨대 FLT3 ITD 및 약물 내성 FLT3 돌연변이체 예컨대 D835Y 및 F691L)를 포함한 FLT3 키나제에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0589] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에게 암을 치료하는데 효과적인 하나 이상의 다른 요법 또는 의료 절차와 조합하여 본 명세서에서 기재된 바와 같은 임의의 하나 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물의 유효량을 투여함에 의해, 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 요법 또는 의료 절차는 적합한 항암 요법 (예를 들면 약물 요법, 백신 요법, 유전자 요법, 광역학적 요법) 또는 의료 절차 (예를 들면 수술, 방사선 치료, 이식고열 가열, 골수 또는 줄기세포 이식)을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 적합한 항암 요법 또는 의료 절차는 화학치료제 (예를 들면 화학치료 약물)로 치료, 방사선 치료 (예를 들면 x-선, 감마-선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 알파 입자 빔), 이식고열 가열 (예를 들면 마이크로웨이브, 초음파, 고주파 절제), 백신 요법 (예를 들면 AFP 유전자간세포 암종 백신, AFP 아데노바이러스 벡터 백신, AG-858, 동종이체 GM-CSF-분비 유방암 백신, 수지상 세포 펩타이드 백신), 유전자 요법 (예를 들면 Ad5CMV-p53 벡터, 아데노벡터 인코딩 MDA7, 아데노바이러스 5-종양 괴사인자 알파), 광역학적 요법 (예를 들면 아미노레벌린산, 모텍사틴 루테튬), 수술, 또는 골수 및 줄기세포 이식으로부터 선택된다.

## [0590] IX. 키트

[0591] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 임의의 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체 또는 중수소화된 유사체, 또는 이들의 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 화합물 또는 조성물은, 예를 들면, 박스, 엔빌로프, 또는 백 내에 추가로 포장될 수 있는, 예를 들면, 바이알, 병, 플라스크에 포장되고; 본 화합물 또는 조성물은 포유동물, 예를 들면, 인간에 투여에 대해 미국 식품 의약품 안전청 또는 유사한 관리 기관에 의해 승인되고; 본 화합물 또는 조성물은 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태에 대해 포유동물, 예를 들면, 인간에 투여에 대해 승인되고; 본 명세서에서 기재된 키트는 본 화합물 또는 조성물이 단백질 키나제-매개된 질환 또는 병태에 대해 포유동물, 예를 들면, 인간에 투여에 대해 적합하거나 승인된 사용지침서 및/또는 다른 지시를 포함할 수 있고; 그리고 본 화합물 또는 조성물은 단위 용량 또는 단일 용량 형태, 예를 들면, 단일 용량 알약, 캡슐, 등으로 포장될 수 있다.

## [0592] X. 동반 진단

[0593] 본 개시내용의 또 다른 구현예는 (1) 환자에서 종양의 존재를 확인하는 방법; 및 (2) 표 I 또는 표 II에 열거된 화합물 중 임의의 하나를 포함하여 본 개시내용에 기재된 임의의 식을 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 이들의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여함에 의해, 치료를 요하는 것으로 확인된 상기 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 종양은 종양 바이오 마커를 이용함에 의해 확인될 수 있다. 종양 바이오 마커는 또한 특정 진단을 확립하는데, 예컨대 종양이 원발성인지 또는 전이성 기원인지 여부를 결정하는데 유용할 수 있다. 이 구별을 하기 위해, 원발성 종양 부위에 위치한 세포에서 발견된 염색체 변화는 2차 부위에서 발견된 것들에 대해 선별될 수 있다. 변형이 일치하면, 2차 종양은 전이성으로 확인될 수 있고; 반면에 변화가 다르면, 2차 종양이 별개의 원발성 종양으로 확인될 수 있다.

- [0594] 또 다른 구현예에서, 종양은 생검에 의해 확인될 수 있다. 이용될 수 있는 생검의 비-제한적인 예는 미세 침상 흡인 생검, 코어 바늘 생검, 진공-보조 생검, 이미지-유도된 생검, 외과적 생검, 절개의 생검, 내시경 생검, 및 골수 생검을 포함한다.
- [0595] 또 다른 구현예에서, 종양의 확인은 신체의 상세한 이미지를 생성하기 위해 자기장을 사용하여 시험인, 자기공명 영상 (MRI)에 의할 수 있다.
- [0596] 또 다른 구현예에서, 종양의 확인은 골 스캔에 의할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 종양의 확인은 또한 소위 CAT 스캔인, 전산화 단층촬영법 (CT) 스캔일 수 있다.
- [0597] 또 다른 구현예에서, 종양의 확인은 동일한 기계를 사용하여 동시에 수행된 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔 및 전산화 단층촬영법 (CT) 스캔으로부터의 통합된 PET-CT 스캔 조합 이미지에 의할 수 있다.
- [0598] 또 다른 구현예에서, 종양의 확인은 고주파 음파를 사용하여 신체 내부의 종양을 위치시키는 이미지 형성 시험인 초음파에 의할 수 있다.
- [0599] 더 많은 특정 구현예에서, 개인화된 의약의 형태로 환자를 치료하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있는 동반 진단은 ITD 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 FLT3 돌연변이체를 갖는 환자를 확인함에 의해 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 개인화된 의약의 형태로 환자를 치료하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있는 동반 진단은 ITD 돌연변이 및 약물 내성 F691L 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 종양발생 FLT3 돌연변이체를 갖는 환자를 확인함에 의해 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 개인화된 의약의 형태로 환자를 치료하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있는 동반 진단은 ITD 돌연변이 및 D835Y 약물 내성 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 종양발생 FLT3 돌연변이체를 갖는 환자를 확인함에 의해 이용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 개인화된 의약의 형태로 환자를 치료하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있는 동반 진단은 ITD 돌연변이, 약물 내성 F691L 돌연변이, 및 D835Y 약물 내성 돌연변이를 갖는 FLT3 유전자에 의해 인코딩된 종양발생 FLT3 돌연변이체를 갖는 환자를 확인함에 의해 이용될 수 있다.
- [0600] **XI. FLT3의 조작**
- [0601] 핵산, 예컨대, 예를 들면, 서브클로닝, 라벨링 프로브 (예를 들면 클레나우 폴리머라제를 사용한 랜덤-프라이머 라벨링, 틸번역, 증폭), 서열분석, 하이브리드화 및 기타 동종의 것의 조작을 위한 기술은 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기재되어 있고, 예를 들면, 문헌 [Sambrook, ed., Molecular Cloning: a Laboratory Manual (2nd ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989)]; 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, ed. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]; 문헌 [Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes, Part I. Theory and Nucleic Acid Preparation, Tijssen, ed. Elsevier, N.Y. (1993)]을 참고한다.
- [0602] 핵산 서열은 숙련가에게 잘 알려진 증폭 방법, 예컨대 PCR, 등은 방법, 회전환 방법, 등을 사용하여 추가 용도에 대한 필요에 따라 증폭될 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Saiki, "Amplification of Genomic DNA" in PCR Protocols, Innis 등, Eds., Academic Press, San Diego, CA 1990, pp 13-20]; 문헌 [Wharam 등, Nucleic Acids Res. 2001 Jun 1;29(11):E54-E54]; 문헌 [Hafner 등, Biotechniques 2001 Apr;30(4):852-6, 858, 860 passim]; 문헌 [Zhong 등, Biotechniques 2001 Apr;30(4):852-6, 858, 860]의 여기저기에 있는 것을 참고한다.
- [0603] 핵산, 벡터, 캡시드, 폴리펩타이드, 및 기타 동종의 것은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 임의의 수의 일반적인 수단에 의해 분석되고 정량화될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 분석 생화학적 방법 예컨대 NMR, 분광광도법, 방사선사진술, 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 박층 크로마토그래피 (TLC), 및 과도화산 크로마토그래피, 다양한 면역학적 방법, 예를 들면 유체 또는 겔 침전 반응, 면역확산, 면역-전기영동, 방사선면역검정 (RIA), 효소-결합 면역흡착검정 (ELISA), 면역-형광검정, 서던 분석, 노던 분석, 도트-블랏 분석, 겔 전기영동 (예를 들면 SDS-PAGE), 핵산 또는 표적 또는 신호증폭 방법, 방사선표지화, 섬광 계수, 및 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [0604] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산을 수득하고 조작하는 것은 게놈 샘플로부터 클로닝하고, 그리고 요망하는 경우, 예를 들면, 게놈 클론 또는 cDNA 클론으로부터 단리되거나 증폭된 인서트를 선별하고 재-클로닝함으로써 수행될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 사용되는 핵산의 공급원은 예를 들면, 미국 특허번호 5,721,118; 6,025,155를 참조하여, 예를 들면, 포유동물 인공 염색체 (MAC)에 포함된 게놈 또는 cDNA 라이브러리; 예를 들면, 문헌 [Rosenfeld (1997) Nat. Genet. 15:333-335]을 참조하여, 인간 인공 염색체; 효

모 인공 염색체 (YAC); 박테리아 인공 염색체 (BAC); 예를 들면, 문헌 [Woon (1998) Genomics 50:306-316]을 참조하여 P1 인공염색체; 예를 들면, 문헌 [Kern (1997) Biotechniques 23:120-124]을 참조하여, P1-유래된 벡터 (PAC); 코스미드, 재조합 바이러스, 파아지 또는 플라스미드를 포함한다.

[0605] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산은 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 프로모터는 핵산의 전사를 지시하는 하나의 모티프 또는 다수의 핵산 조절 서열일 수 있다. 프로모터는 전사의 개시부위 근처에 필요한 핵산 서열, 예컨대 폴리머라제 II 유형프로모터의 경우 TATA 요소를 포함할 수 있다. 프로모터는 또한 선택적으로 원위 인핸서 또는 전사의 개시부위로부터 수천 염기쌍만큼 위치할 수 있는 억제인자 요소를 포함한다. "구성적" 프로모터는 대부분의 환경 및 발달성 조건하에서 활성인 프로모터이다. "유도성" 프로모터는 환경 또는 발달성 조건하에 있는 프로모터이다. "조직 특이적" 프로모터는 유기체의 특정 조직 유형에서는 활성이지만 동일한 유기체의 다른 조직 유형에서는 그렇지 않다. 용어 "작동가능하게 연결된"은 핵산 발현 조절 서열 (예컨대 프로모터 또는 전사 인자 결합 부위의 배열)과 제2 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 여기서 상기 발현 조절 서열은 제2 서열에 상응하는 핵산의 전사를 지시한다.

[0606] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산은 또한 발현 벡터 및 클로닝 비히클, 예를 들면, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드를 인코딩하는 서열로 제공될 수 있다. 본 개시내용의 방법을 실시하는데 사용되는 발현 벡터 및 클로닝 비히클은 바이러스성 입자, 배칼로바이러스, 파아지, 플라스미드, 파아지미드, 코스미드, 포스미드, 박테리아 인공 염색체, 바이러스성 DNA (예를 들면 백시니아, 아데노바이러스, 파울 폭스 바이러스, 가성광견병 및 SV40의 유도체), P1-기재 인공 염색체, 효모 플라스미드, 효모 인공 염색체, 및 흥미있는 특정 호스트 (예컨대 바실러스, *아스페르길루스* 및 효모)에 특이적인 임의의 다른 벡터를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법을 실시하는데 사용되는 벡터는 염색체, 비-염색체 및 합성 DNA 서열을 포함할 수 있다. 많은 수의 적합한 벡터가 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고 상업적으로 입수가능하다.

[0607] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산은, 요망하는 경우, 일상적인 분자생물학적 방법을 사용하여 임의의 다양한 벡터 안으로 클로닝될 수 있고; *시험관내*에서 증폭된 핵산을 클로닝하기 위한 방법은, 예를 들면, 미국 특허번호 5,426,039에 기재되어 있다. 증폭된 서열의 클로닝을 용이하게 하기 위해, 제한 효소 부위가 PCR 프라이머 쌍에 "내장"될 수 있다. 벡터는 게놈 또는 세포질 또는 세포의 핵 안으로 도입될 수 있으며 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기술된 다양한 종래의 기술에 의해 발현될 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Roberts (1987) Nature 328:731; Schneider (1995) Protein Expr. Purif. 6435:10; Sambrook, Tijssen or Ausubel] 참고. 벡터는 천연 공급원으로부터 단리되거나, ATCC 또는 유전자은행 라이브러리와 같은 공급원으로부터 수득되거나, 또는 합성 또는 재조합 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산은 세포에서 안정적으로 또는 일시적으로 발현되는 발현 카세트, 벡터 또는 바이러스 (예를 들면 에피솜 발현 시스템)에서 발현될 수 있다. 선택 마커는 발현 카세트 및 벡터에 통합되어 형질 전환된 세포 및 서열 상에 선택 가능한 표현형을 부여할 수 있다. 예를 들면, 선택 마커는 호스트 게놈 안으로의 통합이 요구되지 않도록 에피솜 유지 및 복제를 코딩할 수 있다.

[0608] 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산은 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 *원위치*에서 발현을 위해 *생체내*에 투여된다. 핵산은 "네이키드 DNA" (예를 들면, 미국 특허번호 5,580,859 참조) 또는 발현 벡터, 예를 들면, 재조합 바이러스의 형태로 투여될 수 있다. 핵산은 아래에 기재된 바와 같이, 중앙-주위 또는 중앙-내를 포함하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. *생체내*로 투여되는 벡터는, 바칼로바이러스, 파보바이러스, 피코르노바이러스, 헤르페스바이러스, 폭스바이러스, 아데노바이러스 또는 피코르나바이러스로부터 선택되는, 재조합으로 변형된 외피 보유 또는 비-외피 보유한 DNA 또는 RNA 바이러스를 포함하는 바이러스 게놈으로부터 유래될 수 있다. 모 벡터 특성 (예를 들면, 문헌 [Feng (1997) Nature Biotechnology 15:866-870] 참조) 각각의 유리한 장점을 이용하는 키메라성 벡터가 또한 이용될 수 있다. 이러한 바이러스 게놈은 재조합 DNA 기술에 의해 변형되어 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산을 포함할 수 있고; 복제 결핍되고, 조건부적으로 복제하거나 또는 복제 가능하도록 추가로 조작될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 벡터는 아데노바이러스 (예를 들면, 인간 아데노바이러스 게놈으로부터 유래된 복제 불능 벡터, 예를 들면, 미국 특허번호 6,096,718; 6,110,458; 6,113,913; 5,631,236 참조); 아데노-관련 바이러스 및 레트로바이러스 게놈으로부터 유래된다. 레트로바이러스 벡터는 쥘과 백혈병 바이러스 (MuLV), 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스 (GaLV), 유인원 면역결핍 바이러스 (SIV), 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 및 이들의 조합에 기반한 것들을 포함할 수 있다; 예를 들면, 미국 특허번호 6,117,681; 6,107,478; 5,658,775; 5,449,614; 문헌 [Buchscher (1992) J. Virol. 66:2731-2739; Johann (1992) J. Virol. 66:1635-1640] 참고). 아데노-관련 바이러스 (AAV)-기재 벡터는 예를 들면 핵산 및 펩타이드의 *시험관내* 생성 및 *생체내* 및 *생체외* 유



전자 요법 절차에서 표적 핵산으로 세포를 형질 도입하는데 사용될 수 있다; 예를 들면, 미국 특허번호 6,110,456; 5,474,935; 문헌 [Okada (1996) *Gene Ther.* 3:957-964] 참고.

[0609] 본 개시내용은 또한 융합 단백질, 및 이를 인코딩하는 핵산의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드는 증가된 안정성 또는 간소화된 정제와 같은 요망된 특징을 부여하는 N-말단 동정 펩타이드와 같은 이중 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 융합될 수 있다. 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 펩타이드 및 폴리펩타이드는 또한 예를 들면, 보다 면역원성 펩타이드를 생성하기 위해 이들에 연결된 하나 이상의 추가의 도메인을 갖는 융합 단백질로 합성되고 발현될 수 있어, 재조합으로 합성된 펩타이드를 보다 쉽게 분리하고, 항체 및 항체-발현 B 세포 및 기타 동종의 것을 확인하고 분리할 수 있다. 검출 및 정제 촉진 도메인은 예를 들면, 고정된 금속에 대한 정제를 허용하는 폴리히스티딘 트랩 및 히스티딘-트립토판 모듈과 같은 금속 킬레이트화 펩타이드, 고정된 면역글로불린 상에서 정제를 허용하는 단백질 A 도메인 및 FLAGS 연장/친화성 정제 시스템 (Immunex Corp, 워싱턴주 시애틀 소재)에서 이용된 도메인을 포함한다. 정제를 촉진하기 위한 정제 도메인과 모티프-포함 펩타이드 또는 폴리펩타이드 사이에 절단가능 링커 서열 예컨대 인자 Xa 또는 엔테로키나제 (Invitrogen, 캘리포니아주 샌디에고 소재)의 합입. 예를 들면, 발현 벡터는 티오레독신 및 엔테로키나제 절단 부위가 이어지는 6개의 히스티딘 잔기에 연결된 에피토프-인코딩 핵산 서열을 포함할 수 있다 (문헌 [Williams (1995) *Biochemistry* 34:1787-1797; Dobeli (1998) *Protein Expr. Purif.* 12:404-414] 참조). 히스티딘 잔기는 검출 및 정제를 용이하게 하는 반면, 엔테로키나제 절단 부위는 융합 단백질의 잔부로부터 에피토프를 정제하는 수단을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 번역된 폴리펩타이드 또는 이의 단편의 분비를 지시할 수 있는 선도 서열과 적절한 상으로 조립된다. 융합 단백질을 인코딩하는 벡터 및 융합 단백질의 적용에 관한 기술은 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기재되어있으며, 예를 들면, 문헌 [Kroll (1993) *DNA Cell. Biol.* 12:441-53]을 참조한다.

[0610] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산 및 폴리펩타이드는, 예를 들면, 선별 및 진단 방법에서 사용하기 위한 고정 지지체에 결합될 수 있다. 고정 지지체는, 예를 들면, 막 (예를 들면 니트로셀룰로오스 또는 나일론), 미세적정 접시 (예를 들면 PVC, 폴리프로필렌, 또는 폴리스티렌), 시험관 (유리 또는 플라스틱), 덩 스틱 (예를 들면 유리, PVC, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 라텍스 및 기타 동종의 것), 마이크로원심분리기 튜브, 또는 유리, 실리카, 플라스틱, 금속 또는 폴리머 비드 또는 다른 기재 예컨대 종이를 포함할 수 있다. 하나의 고정 지지체는 펩타이드 상에 조작된 히스티딘 태그에 특이성으로 결합하는 금속 (예를 들면 코발트 또는 니켈)-포함 칼럼을 사용한다.

[0611] 고정지지체에 대한 분자의 접촉은 직접적 (즉, 분자는 고정 지지체와 접촉함) 또는 간접적 ("링커"가 지지체에 결합되고 흥미있는 분자가 이 링커에 결합함)일 수 있다. 분자는 공유적으로 (예를 들면 시스테인 잔기의 단일 반응성 티올 기를 이용함 (예를 들면, 문헌 [Colliuod (1993) *Bioconjugate Chem.* 4:528-536] 참조) 또는 비-공유적으로 고정될 수 있으나, 폴리히스티딘 융합의 결합을 위해, 구체적으로 (예를 들면 고정된 항체를 통해 (예를 들면, 문헌 [Schuhmann (1991) *Adv. Mater.* 3:388-391; Lu (1995) *Anal. Chem.* 67:83-87] 참조; 바이오 틴/스트렙타비딘 시스템 (예를 들면, 문헌 [Iwane (1997) *Biophys. Biochem. Res. Comm.* 230:76-80] 참조); 금속 킬레이팅, 예를 들면, 랑뮤어-Blodgett 필름 (예를 들면, 문헌 [Ng (1995) *Langmuir* 11:4048-55] 참조); 금속-킬레이팅 자기-조립된 단일층 (예를 들면, 문헌 [Sigal (1996) *Anal. Chem.* 68:490-497] 참조)을 통해 고정될 수 있다.

[0612] 간접적인 결합은 상업적으로 입수가 가능한 다양한 링커를 사용하여 달성될 수 있다. 반응성 단부는 비제한적으로: 아미노 반응 단부 예컨대 N-하이드록시석신이미드 (NHS) 활성 에스테르, 이미도에스테르, 알데하이드, 에폭사이드, 설폰릴 할라이드, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 및 니트로아릴 할라이드; 및 티올 반응 단부 예컨대 피리딜 디설파이드, 말레이미드, 티오프탈이미드, 및 활성 할로젠을 비롯한 임의의 다양한 작용기일 수 있다. 이중이중작용성 가교결합 시약은 2개의 상이한 반응성 단부, 예를 들면, 아미노-반응성 단부 및 티올-반응성 단부를 가지는 반면, 동종이중작용성 시약은 2개의 유사한 반응성 단부, 예를 들면, 설포하이드릴-함유 화합물의 가교결합을 허용하는 비스말레이미도핵산 (BMH)을 가진다. 스페이서는 가변 길이일 수 있고 지방족 또는 방향족일 수 있다. 상업적으로 이용가능한 동종이중작용성 가교결합 시약의 예는, 비제한적으로, 이미도에스테르 예컨대 디메틸 아디프이미데이트 디하이드로클로라이드 (DMA); 디메틸 피멜리미데이트 디하이드로클로라이드 (DMP); 및 디메틸 수베리이미데이트 디하이드로클로라이드 (DMS)를 포함한다. 이중이중작용성 시약은 상업적으로 입수가 가능한 활성 할로젠-NHS 활성 에스테르 커플링제 예컨대 N-석신이미딜 브로모아세테이트 및 N-석신이미딜 (4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트 (SIAB) 및 설포석신이미딜 유도체 예컨대 설포석신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트 (설포-SIAB) (Pierce)를 포함한다. 커플링제의 또 다른 그룹은 이중이중작용성 및 티올



절단가능 제제 예컨대 N-석신이미딜 3-(2-피리디디티오)프로피오네이트 (SPDP) (Pierce Chemicals, 일리노이주 록퍼드 소재)이다.

[0613] 항체는 또한 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드 및 펩타이드를 고정 지지체에 결합시키는데 사용될 수 있다. 이것은 펩타이드-특정 항체를 칼럼에 결합시킴으로써 직접적으로 수행될 수 있거나, 또는 이것은, 예를 들면 공지된 에피토프 (예를 들면, 태그 (예를 들면, FLAG, myc) 또는 적절한 면역글로불린 불변 도메인 서열 ("면역부착소", 예를 들면, 문헌 [Capon (1989) *Nature* 377:525-531 (1989)] 참조)에 연결된 모터프-함유 펩타이드를 포함하는 융합 단백질 키메라를 생성함에 의해 수행될 수 있다.

[0614] 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산 또는 폴리펩타이드는 어레이에 고정화되거나 적용될 수 있다. 어레이는 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산 또는 폴리펩타이드의 활성화에 결합하거나 이를 조절하는 조성물의 능력에 대해 조성물 (예를 들면 소분자, 항체, 핵산, 등)의 라이브러리를 스크리닝하거나 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용의 일 구현예에서, 모니터링된 파라미터는 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산을 포함하는 유전자의 전사체 발현이다. 세포의 하나 이상의 또는 모든 전사체는 세포의 전사체를 포함하는 샘플 또는 세포의 전사체를 나타내거나 또는 상보적인 핵산의 하이브리드화에 의해, 어레이 또는 "바이오칩" 상의 고정된 핵산에 하이브리드화에 의해 측정될 수 있다. 마이크로칩 상에 핵산의 "어레이"를 사용함에 의해, 세포의 전사체의 일부 또는 전부가 동시에 정량화될 수 있다. 대안적으로, 게놈 핵산을 포함하는 어레이는 또한 본 개시내용의 방법에 의해 제조된 새로 조작된 균주의 유전자형을 결정하는데 사용될 수 있다. 폴리펩타이드 어레이"는 또한 복수의 단백질을 동시에 정량화하는데 사용될 수 있다.

[0615] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어들 "어레이" 또는 "마이크로어레이" 또는 "바이오칩" 또는 "칩"은 복수의 표적 요소이고, 각각의 표적 요소는 기질 표면의 정의된 영역 상에 고정된 하나 이상의 폴리펩타이드 (항체를 포함함) 또는 핵산의 정의된 양을 포함한다. 본 개시내용의 방법을 실시함에 있어서, 임의의 공지된 어레이 및/또는 어레이를 제조하고 사용하는 방법, 또는 이들의 변동이 전체적으로 또는 부분적으로 편입될 수 있고, 이는, 예를 들면, 미국 특허번호 6,277,628; 6,277,489; 6,261,776; 6,258,606; 6,054,270; 6,048,695; 6,045,996; 6,022,963; 6,013,440; 5,965,452; 5,959,098; 5,856,174; 5,830,645; 5,770,456; 5,632,957; 5,556,752; 5,143,854; 5,807,522; 5,800,992; 5,744,305; 5,700,637; 5,556,752; 5,434,049에 기재된 바와 같고; 또한, 예를 들면, WO 99/51773; WO 99/09217; WO 97/46313; WO 96/17958를 참조하고; 또한, 예를 들면, 문헌 [Johnston (1998) *Curr. Biol.* 8:R171-R174; Schummer (1997) *Biotechniques* 23:1087-1092; Kern (1997) *Biotechniques* 23:120-124; Solinas-Toldo (1997) *Genes, Chromosomes & Cancer* 20:399-407; Bowtell (1999) *Nature Genetics Supp.* 21:25-32]를 참조한다. 또한 공개된 미국 특허출원번호 20010018642; 20010019827; 20010016322; 20010014449; 20010014448; 20010012537; 20010008765를 참조한다.

[0616] **숙주 세포 및 형질전환된 세포**

[0617] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 핵산 서열, 예를 들면, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드를 인코딩하는 서열, 또는 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 벡터를 포함하는 형질전환된 세포를 제공한다. 숙주 세포는 원핵 세포, 진핵 세포, 예컨대 박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포, 포유동물 세포, 곤충 세포, 또는 식물 세포를 포함하여, 당해 분야의 숙련가에게 친숙한 임의의 숙주 세포일 수 있다. 예시적인 박테리아 세포는 *E. 콜리*, *스트렙토마이세스*, *바실러스서브틸리스*, *살모넬라타이피리움* 및 속 *슈도모나스*, *스트렙토마이세스*, 및 *스타필로코쿠스* 내의 다양한 종을 포함한다. 예시적인 곤충 세포는 *드로소필라* S2 및 *스포도프테라* Sf9를 포함한다. 예시적인 동물 세포는 CHO, COS 또는 Bowes 흑색종 또는 임의의 마우스 또는 인간 세포주를 포함한다. 적절한 숙주의 선택은 당해 분야의 숙련가의 능력 내에 있다.

[0618] 벡터는 형질전환, 형질감염, 형질도입, 바이러스성 감염, 유전자 총, 또는 Ti-매개된 유전자 전달을 포함하는 다양한 기술 중 임의의 것을 사용하여 숙주 세포에 도입될 수 있다. 특정한 방법은 인산칼슘 형질감염, DEAE-텍스트란 매개된 형질감염, 리포펙션, 또는 전기천공을 포함한다.

[0619] 조작된 숙주 세포는 프로모터를 활성화하고, 형질 전환체를 선별하거나 또는 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 유전자의 증폭을 위해 적절하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양될 수 있다. 적합한 숙주 균주의 형질전환 및 숙주 균주의 적절한 세포 밀도로의 성장에 따라, 선택된 프로모터는 적절한 수단 (예를 들면 온도 전이 또는 화학적 유도)에 의해 유도될 수 있고, 세포는 추가의 기간 동안 배양되어 이들이 요망된 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 생산하도록 할 수 있다.

- [0620] 세포는 원심 분리에 의해 수확될 수 있고, 물리적 또는 화학적 수단에 의해 파괴되고, 수득한 조 추출물은 추가의 정제를 위해 유지된다. 단백질의 발현을 위해 이용된 미생물 세포는 냉동-해동 사이클링, 초음파처리, 기계적 파괴, 또는 세포 용해 제제의 사용을 포함한 임의의 편리한 방법으로 파괴될 수 있다. 그와 같은 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 발현된 폴리펩타이드 또는 단편은 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포 셀룰로오스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 하이드록실 인회석 크로마토그래피 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하는 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 단백질 리폴딩 단계는 필요에 따라 폴리펩타이드의 배치형태를 완성하는데 사용될 수 있다. 요망하는 경우, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 최종 정제 단계에 이용할 수 있다.
- [0621] 다양한 포유동물 세포 배양 시스템이 또한 재조합 단백질을 발현시키기 위해 이용될 수 있다. 포유동물 발현 시스템의 예는 원숭이 신장 섬유 아세포의 COS-7 계통 및 C127, 3T3, CHO, HeLa 및 BHK 세포주와 같은 양립가능한 벡터로부터 단백질을 발현할 수 있는 다른 세포주를 포함한다.
- [0622] 숙주 세포 내 작제물은 재조합 서열에 의해 인코딩된 유전자 생성물을 생산하기 위해 통상적인 방식으로 사용될 수 있다. 재조합 생산 절차에서 이용된 숙주에 따라, 벡터를 함유하는 숙주 세포에 의해 생성된 폴리펩타이드는 당화될 수 있거나 또는 당화되지 않을 수 있다. 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드는 초기 메티오닌 아미노산 잔기를 포함하거나, 또한 포함하지 않을 수 있다.
- [0623] 무세포 번역 시스템이 또한 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 사용된 폴리펩타이드를 생산하는데 이용될 수 있다. 무세포 번역 시스템은 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산에 작동가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 DNA 작제물로부터 전사된 mRNA를 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, DNA 작제물은 시험관내 전사 반응을 수행하기 전에 선형화될 수 있다. 그런 다음 전사된 mRNA를 토끼 망상 적혈구 추출물과 같은 적절한 무세포 번역 추출물과 함께 배양되어 요망된 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 생성한다.
- [0624] 발현 벡터는 하나 이상의 선택 가능한 마커 유전자를 함유하여 진행 세포 배양을 위한 디하이드로폴레이트 환원 효소 또는 네오마이신 내성, 또는 *E. 콜리*에서의 테트라사이클린 또는 암피실린 내성과 같은 전환된 숙주 세포의 선택을 위한 표현형 형질을 제공할 수 있다.
- [0625] 포유동물 세포에서 일시적 발현을 위해, 흥미있는 폴리펩타이드를 인코딩하는 cDNA가 포유동물 발현 벡터, 예를 들면, Invitrogen Corporation (미국 캘리포니아주 샌디에고 소재; 카탈로그 번호 V490-20)으로부터 상업적으로 이용가능한 pcDNA1 안으로 통합될 수 있다. 이것은 진행생물 시스템에서 cDNA 발현과 원핵생물에서 cDNA 분석을 위해 설계된 다작용성 4.2 kb 플라스미드 벡터로, 상기 벡터 상에, CMV 프로모터 및 인헨서, 스플라이스 분절 및 폴리아데닐화 신호, SV40 및 폴리오마 바이러스 기원의 복제, 및 서열분석 및 돌연변이 유발에 대한 단일가닥 DNA를 구하기 위한 M13 기원, 센스 및 안티-센스 RNA 전사체의 생산을 위한 Sp6 및 T7 RNA 프로모터 및 Col E1-유사 고 복사 플라스미드 기원이 편입되어 있다. 폴리링커는 CMV 프로모터 (및 T7 프로모터의 3')의 하류에 적절하게 위치되어 있다.
- [0626] cDNA 삽입물은 pcDNA1 폴리링커 내의 적절한 제한부위에 편입된 상기 파아지미드로부터 먼저 방출될 수 있다. 접합부를 가로지르는 서열분석은 pcDNA1에서의 적절한 삽입물 배향을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 수득한 플라스미드는 그런 다음 선택된 포유동물 세포 숙주, 예를 들면 COS-1 계통의 원숭이-유래의 섬유아세포 유사 세포 (메릴랜드주 록빌 소재의 미국종균협회로부터 ATCC CRL 1650으로 이용가능) 안으로 일시적 발현을 위해 도입될 수 있다.
- [0627] 단백질-인코딩 DNA의 일시적 발현을 위해, 예를 들면, COS-1 세포가 문헌 [Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor N.Y, pp. 16.30-16.37]에 기재된 절차에 따라 DEAE-매개된 DNA 형질감염에 의해  $10^6$  COS 세포당 대략  $8 \mu\text{g}$  DNA로 형질감염되고 클로로퀸으로 처리될 수 있다. 예시적인 방법은 아래와 같다. 간단히, COS-1 세포를  $5 \times 10^6$  세포/접시의 밀도로 도말하고 그런 다음 FBS-보충된 DMEM/F12 배지에서 24시간 동안 성장시켰다. 배지를 그런 다음 제거하고 세포는 PBS에서 그 다음 배지에서 세정한다. DMEM/F12 배지 내 형질감염 용액 함유 DEAE 텍스트란 ( $0.4 \text{ mg/mL}$ ),  $100 \mu\text{M}$  클로로퀸, 10% NuSerum, DNA ( $0.4 \text{ mg/mL}$ )를 그런 다음 세포 10 mL 용적 상에 적용한다.  $37^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 인큐베이션 후, 세포를 전술한 바와 같이 PBS에서 그리고 배지에서 세정하고 그 다음 DMEM/F12 배지 내 10% DMSO로 1분 동안 충격을 주었다. 세포는 10% FBS-보충된 배지에서 2-3일 동안 성장되도록 하고, 배양의 말미에서 접시를 얼음 상에 놓고, 병랭된 PBS로 세정하고 그 다음 문질러 제거하였다. 세포는 그런 다음 1000 rpm

에서 10분 동안 원심분리에 의해 수확되고 세포 펠렛은 단백질 발현에서의 차후의 사용을 위해 액체 질소에 냉동된다. 저장하에서 세포 내 수용체-인코딩 cDNA의 발현을 확인하기 위해 해동된 분취량의 냉동된 세포의 노턴 블랏 분석이 사용될 수 있다.

[0628] 유사한 방식으로, 안정적으로 형질감염된 세포주가 또한 예를 들면 숙주로서 2개의 상이한 세포 유형인: CHO K1 및 CHO Pro5를 사용하여 제조될 수 있다. 이들 세포주를 구축하기 위해, 관련된 단백질을 코딩하는 cDNA를 포유 동물 발현 벡터 pRC/CMV (Invitrogen)에 편입하여, 안정적인 발현을 가능하게 할 수 있다. 이 부위의 삽입은 사이토메갈로바이러스 프로모터의 발현 조절하에, 소 성장 호르몬 유전자의 폴리아데닐화 부위 및 터미네이터의 상류에, 그리고 선별 마커로서 (SV40 초기 프로모터에 의해 유도된) 네오마이신 내성 유전자를 포함하는 벡터 배경 안으로 cDNA를 위치시킨다.

[0629] 상기에 기재된 바와 같이 구축된 플라스미드를 도입하기 위한 예시적인 프로토콜은 아래와 같다. 숙주 CHO 세포를 먼저 10% FBS-보충된 MEM 배지에서  $5 \times 10^5$ 의 밀도로 씨딩한다. 24시간 동안 성장시킨 후, 신선한 배지를 플레이트에 첨가하고 3시간 후, 세포를 인산칼슘-DNA 공동침전 절차 (Sambrook et al, 상동)를 사용하여 형질감염시켰다. 간단히, 3  $\mu$ g의 DNA를 혼합하고 실온에서 10분 동안 완충된 칼슘 용액으로 배양한다. 동등 용적의 완충된 포스페이트 용액을 첨가하고 현탁액을 실온에서 15분 동안 배양한다. 다음으로, 배양된 현탁액을 세포에 4시간 동안 적용하고, 제거하고, 세포를 15% 글리세롤을 함유하는 배지로 충격을 주었다. 3분 후, 세포를 배지로 세정하고 정상 성장 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 네오마이신에 내성인 세포가 G418 (1 mg/mL)을 함유한 10% FBS-보충된 알파-MEM 배지에서 선택되었다. G418-내성 세포의 개별 콜로니가 약 2-3주 후에 단리되고, 클론으로 선택되고 그 다음 검정 목적을 위해 번식되었다.

#### [0630] 실시예

[0631] 하기 실시예는 본 명세서에서 기재된 화합물에 대한 일반적인 합성 절차를 나타낸다. 본 명세서에서 기재된 화합물의 합성은 이들 실시예 및 반응식에 의해 제한되지 않는다. 당해 분야의 숙련가는 다른 절차를 사용하여 본 명세서에서 기재된 화합물을 합성할 수 있고, 실시예 및 반응식에 기재된 절차는 단지 하나의 이러한 절차임을 알 것이다. 하기 설명에서, 당해 분야의 숙련가는 특정 반응 조건, 첨가된 시약, 용매 및 반응 온도가 본 개시 내용의 범위 내로 되는 특정 화합물의 합성을 위해 변형될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 달리 구체화되지 않는 한, 하기 실시예에서 이들이 어떻게 제조되는지에 대한 설명을 포함하지 않는 중간 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 상업적으로 입수가능하거나, 또는 그렇지 않으면 상업적으로 입수가능한 전구체 분자 및 당해 분야에서 공지된 합성 방법을 사용하여 숙련가에 의해 합성될 수 있다.

[0632] 달리 구체화되지 않는 한, 하기 실시예에서 이들이 어떻게 제조되는지에 대한 설명을 포함하지 않는 중간 화합물은 당해 분야의 숙련가에게 상업적으로 입수가능하거나, 또는 그렇지 않으면 당해 분야에서 공지된 지식 및 기술을 사용하여 숙련가에 의해 합성될 수 있다. 대개의 경우, 대안적인 기술이 사용될 수 있다. 본 실시예는 설명적인 것으로 의도되고 본 개시내용의 범위를 한정하거나 제한하지 않는다.

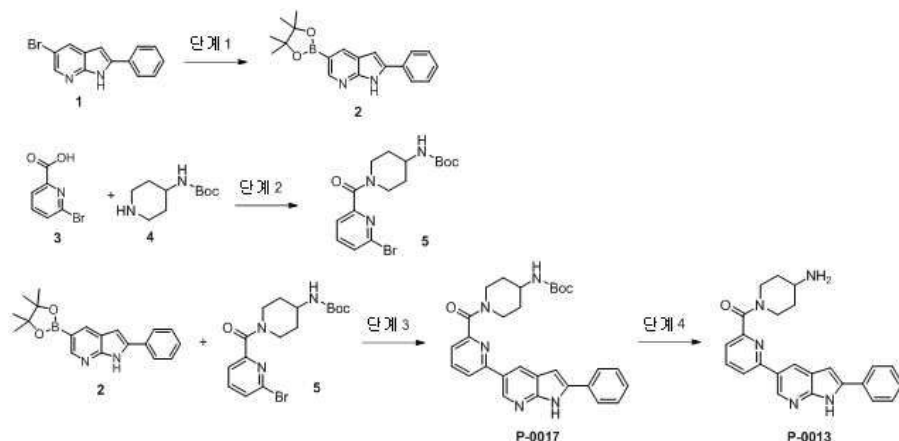
#### [0633] 합성 실시예

[0634] 문헌 [*J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A]에서 정의된 바와 같은 표준 약어 및 머리 글자가 본 명세서에서 사용된다. 본 명세서에서 사용된 다른 약어 및 머리 글자 상기에 기재된다.

#### [0635] 실시예 1

[0636] 화합물 **P-0013**은 반응식 1에서 나타낸 바와 같이 5-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **1**, 6-브로모피콜린산 **3** 및 *tert*-부틸피페리딘-4-일카바메이트 **4**로부터 4개 단계로 제조된다.

반응식 1



**단계 1 - 2-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 2의 제조:** DMF (308 mL) 내 5-브로모-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 1 (21 g, 77 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (23.43 g, 92 mmol)에 아세트산칼륨 (22.64 g, 231 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노) 페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (6.28 g, 7.69 mmol)를 첨가하고 본 혼합물은 110℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 본 반응물을 물 (10 용적)에 부었고, 에틸 아세테이트로 회색하고 셀라이트를 통해 여과하고 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 농축했다. 조 잔류물은 MTBE로 분쇄하고 그리고 고형물을 여과로 수집하여 화합물 2 (12 g, 49% 수율)를 갈색 고형물로서 얻었다.

**단계 2 - tert-부틸 N-[1-(6-브로모피리딘-2-카보닐)-4-피페리딜]카바메이트, 5의 제조:** 테트라하이드로푸란 (5 mL) 내 6-브로모피리딘산 (0.3 g, 1.49 mmol) 3에 HBTU (0.2 g, 0.53 mmol), 이어서 트리에틸아민 (0.2 mL, 1.43 mmol)을 첨가했다. 현탁액은 실온에서 30분 동안 교반되게 하였다. 이 현탁액에 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 내 tert-부틸피페리딘-4-일카바메이트 (0.35 g, 1.75 mmol) 4를 첨가했다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되게 하였다. 반응 혼합물은 물에 부었다. 침전물을 수집하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황백색 고형물로 화합물 5 (0.2 g, 35%)를 얻었다. MS ESI  $[M(-BOC)+H]^+$  = 284.85/286.55.

**단계 3 - tert-부틸 N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트, P-0017의 제조:** 디옥산 (3 mL) 내 2-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (0.10 g, 0.31 mmol) 2, tert-부틸 N-[1-(6-아미노피리딘-2-카보닐)-4-피페리딜]카바메이트 (0.099 mg, 0.31 mmol) 5, 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (24 mg, 0.031 mmol)의 혼합물에 수성 수산화칼륨 (1 mL, 1 M)을 첨가했다. 반응 혼합물은 130℃에서 20분 동안 마이크로파 반응기에서 조사되었다. 본 반응 혼합물은 물에 부었고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세정하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제의 여과 및 용매의 증발 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황백색 고형물로 화합물 P-0017 (0.07 g, 45%)을 얻었다. MS (ESI)  $[M+H]^+$  = 498.00.

**단계 4 - (4-아미노-1-피페리딜)-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄올, P-0013의 제조:** 테트라하이드로푸란 (3 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카보닐]-4-피페리딜]카바메이트 (0.06 g, 0.12 mmol) P-0017의 용액에 염산 (2 mL, 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 분취역상 HPLC로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 P-0013 (19 mg, 39%)을 얻었다. MS ESI  $[M+H]^+$  = 397.90.

다음과 같은 화합물은 반응식 1에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0003, P-0002, P-0005, P-0006, P-0030, P-0032, P-0034, P-0035, P-0046, P-0047, P-0048, P-0050, P-0098 및 P-0140.

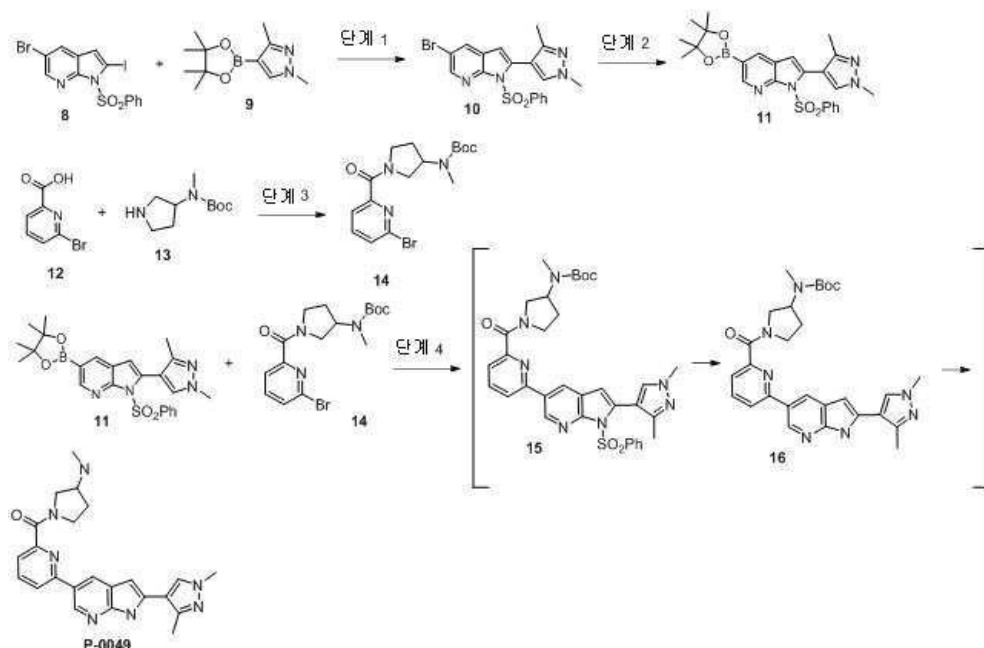
실시예 2

화합물 P-0049는 반응식 2에서 나타낸 바와 같이 1-(벤젠설폰일)-5-브로모-2-아이오도-피롤로[2,3-b]피리딘 8,



1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 9, 6-브로모피리딘-2-카복실산 12 및 tert-부틸 N-메틸-N-피롤리딘-3-일-카바메이트 13으로부터 4개 단계로 제조된다.

[0646] 반응식 2



[0647]

[0648] 단계 1 - 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피롤로[2,3-b]피리딘, 10의 제조: 디옥산 내 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-2-아이오도-피롤로[2,3-b]피리딘 8 (0.5 g, 1.08 mmol), 1,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 9 (0.31 g, 1.4 mmol), 수성 탄산칼륨 (1.08 ml, 2.5M), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.06 g, 0.05 mmol)의 혼합물은 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트와 염화암모늄 용액 (포화된 수성) 사이에서 분할시켰다. 유기층을 수집하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제의 여과 및 용매의 증발 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로 화합물 10 (0.11 g, 24%)을 얻었다.

[0649]

단계 2 - 1-(벤젠설포닐)-2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘, 11의 제조: DMF 내 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)피롤로[2,3-b]피리딘 10 (110 mg, 0.26 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (80.96 mg, 0.32 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (0.04 g, 0.05 mmol), 및 아세트산 칼륨 (0.05 ml, 0.77 mmol)의 혼합물은 질소로 씻어내고 90℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물의 pH를 수성 염산 (1N)으로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제의 여과 및 용매의 증발 후, 잔류물을 진공하에서 건조시켜 화합물 11을 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용하였다 (0.1 g, 80%).

[0650]

단계 3 - tert-부틸 N-[1-(6-브로모피리딘-2-카보닐)피롤리딘-3-일]-N-메틸-카바메이트, 14의 제조: THF 내 6-브로모피리딘-2-카복실산 12 (0.6 g, 2.97 mmol), triethylamine (1.45 ml, 10.4 mmol), 및 HBTU (1.18g, 3.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 그런 다음, 이러한 혼합물에, tert-부틸 N-메틸-N-피롤리딘-3-일-카바메이트 13 (0.65 g, 3.25 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 염산 (1N)으로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14 (430 mg, 38%)를 얻었다.

[0651]

단계 4 - [6-[2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-2-피리딜]-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]메탄온, P-0049의 제조: DMF 내 1-(벤젠설포닐)-2-(1,3-디메틸피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘 11 (100 mg, 0.21 mmol), tert-부틸 N-[1-(6-브로모피리딘-2-카보닐)피롤리딘-3-일]-N-메틸-카바메이트 14 (72.3 mg, 0.19 mmol), 수성 탄산칼륨 (0.2 ml, 2.5M), 및 [1,1'-

비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (0.03 g, 0.04 mmol)의 혼합물을 마이크로 파 조사로 115℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물의 pH를 수성 염화암모늄으로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 진공하에서 건조시켜 추가 정제 없이 사용되는 화합물 **15**를 얻었다.

[0652] THF 내 화합물 **15**에 메탄올 (1.5 mL, 1N) 내 수산화칼륨을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 염산 (1N)으로 조정하고 그 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 수집하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 진공하에서 건조시켜 추가 정제 없이 사용되는 화합물 **16**을 얻었다.

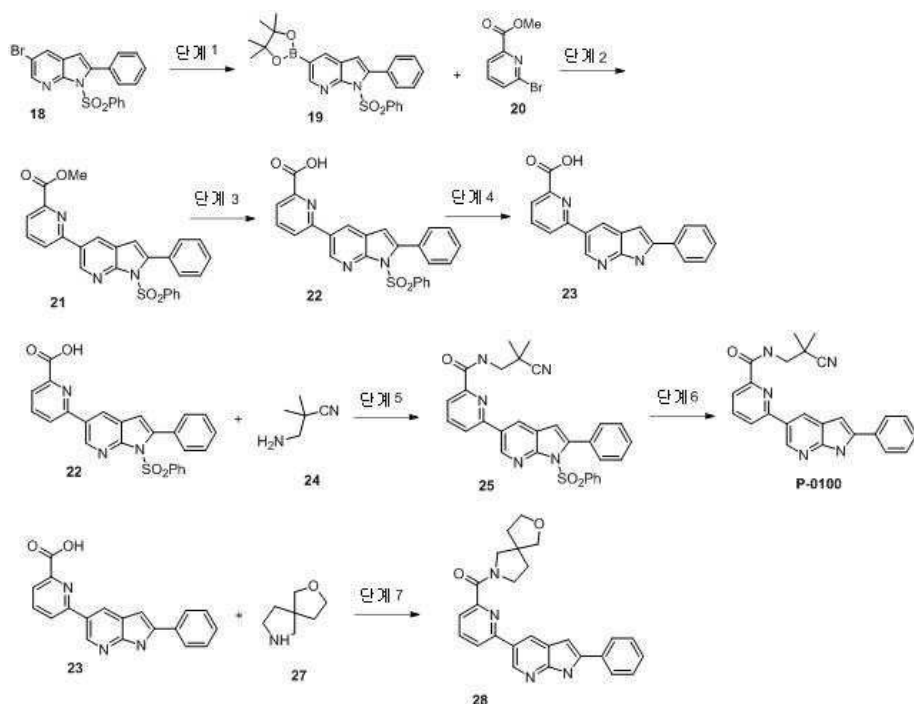
[0653] DCM 내 화합물 **16**에 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공하에서 용매의 제거 후 감압하에서 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 포화된 중탄산나트륨 용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 수집하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **P-0049** (9 mg, 10%)를 얻었다. MS ESI  $[M+H]^+ = 416.30$ .

[0654] 다음과 같은 화합물은 반응식 2에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0001, P-0055, P-0058, P-0060, P-0061, P-0062, P-0112, P-0113, P-0064, P-0065, P-0116, P-0130, P-0133, P-0134, P-0144, P-0145, P-0152, P-0153, P-0154, P-0155, 및 P-0158.

### [0655] 실시예 3

[0656] 화합물 **P-0100** 및 화합물 **28**은 반응식 3에서 나타난 바와 같이 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-2-페닐-피콜로[2,3-b]피리딘 **18** (반응식 2에 유사한 방식으로 제조됨), 메틸 6-브로모피콜리네이트 **20**로부터 제조된다.

### [0657] 반응식 3



[0658]

[0659] 단계 1 - 2-페닐-1-(페닐설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘, **19**의 제조: DMF (484 mL) 내 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-2-페닐-피콜로[2,3-b]피리딘 **18** (50 g, 121 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (36.9 g, 145 mmol, 1.2 equiv), 아세트산 칼륨 (35.6 g, 363 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (9.88 g, 12.10 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열하였다. 냉각 후, 반응물을 물 (4 L)에 부었고 에틸 아세테이트 (1 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 셀라이트를 통해 여과하고 케이크를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세정하였다. 조합된 여액을 감압하에서 농축했다. 조 잔류물은 최소 양의 디클로로메탄에 용해시키고 헵탄 내 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구

배로 용리하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물은 MTBE (~100 mL)로 분쇄하여 분홍색 고체로 화합물 **19** (26.7 g, 48% 수율)를 얻었다.

[0660] **단계 2 - 메틸 6-(2-페닐-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜리네이트, 21의 제조:** 디옥산 (150 mL) 및 물 (30 mL) 내 2-페닐-1-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **19** (16.7 g, 36.3 mmol), 메틸 6-브로모피콜리네이트 **20** (9.40 g, 43.5 mmol), 탄산칼륨 (15.04 g, 109 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (1.48 g, 1.81 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 물 (500 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻어, 최소 양의 디클로로메탄에 용해시키고 헵탄 내 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 황갈색 포움으로 화합물 **21** (15 g, 88% 수율)을 얻었다.

[0661] **단계 3 - 6-(2-페닐-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산, 22의 제조:** 2M 수산화리튬 (160 mL, 319 mmol)을 THF (320 mL) 내 메틸 6-(2-페닐-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜리네이트 **21** (15 g, 31.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 1N 수성 HCl (0.5 L)에 부었고 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고 감압하에서 농축했다. 조 생성물을 최소 양의 디클로로메탄에 용해시키고 디클로로메탄 내 0 내지 10% 메탄올의 구배로 용리하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 포움 유사 고형물을 헵탄과 MTBE의 1 대 1 혼합물 (~100 mL)로 분쇄하고 황백색 고체로 화합물 **22** (12.5 g, 86% 수율)를 얻었다.

[0662] **단계 4 - 6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산, 23의 제조:** 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물 (20.78 g, 65.9 mmol)을 THF (165 mL) 내 6-(2-페닐-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **22** (7.5 g, 16.47 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반되도록 하였고, 이 시점에서 LC/MS는 반응이 거의 완료되었다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 디클로로메탄 (~50 mL)으로 분쇄하고 여과시켜 생성물의 테트라부틸암모늄 염을 얻어 물 (200 mL)에서 슬러리화하고 1N 수성 HCl (~10 mL)로 산성화하였다. 수득한 미세 침전물을 여과하고, 물 (~100 mL)로 세정하고 50℃에서 밤새 진공하에서 건조시키고 백색 고형물로서 화합물 **23** (1.9 g, 37% 수율)을 얻었다.

[0663] **단계 5 - 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-페닐-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드, 25의 제조:** 테트라하이드로푸란 (10 mL) 내 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-페닐-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복실산 **22** (0.4 g, 0.88 mmol)에 HBTU (0.4 g, 1.1 mmol), 이어서 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 현탁액은 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이러한 현탁액에 테트라하이드로푸란 (3 mL) 내 3-아미노-2,2-디메틸프로판니트릴 **24** (0.1 g, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **25**를 백색 고형물로서 얻었다.

[0664] **단계 6 - N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드, P-0100의 제조:** 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-페닐-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(2-시아노-2-메틸-프로필)피리딘-2-카복사미드 **25**를 THF (20 mL)에 용해시키고, 이 용액에 THF 내 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 N, 2 mL, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물 (4x100 mL), 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황백색 고형물로서 N-(2-시아노-2-메틸-프로필)-6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사미드 **P-0100** (0.23 g, 66%)을 얻었다. MS (ESI)  $[M+H]^+ = 395.90$ .

[0665] **단계 7 - 2-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일-[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]메탄온, 28의 제조:** 테트라하이드로푸란 (3 mL) 내 6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복실산 **23** (21 mg, 0.07 mmol)에 HBTU (25 mg, 0.066 mmol), 이어서 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 현탁액은 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이 현탁액에 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난 **27** (10 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체로서 화합물 **28** (10 mg, 34%)을

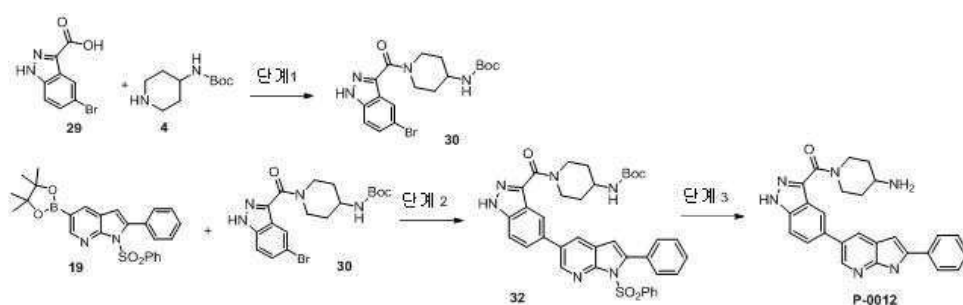
얻었다. MS (ESI)  $[M+H]^+ = 424.90$ .

[0666] 다음과 같은 화합물은 반응식 3에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0015, P-0013, P-0017, P-0018, P-0020, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0031, P-0033, P-0036, P-0037, P-0038, P-0040, P-0041, P-0045, P-0046, P-0043, P-0057, P-0051, P-0052, P-0054, P-0066, P-0067, P-0068, P-0069, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0079, P-0080, P-0081, P-0082, P-0083, P-0084, P-0085, P-0087, P-0089, P-0090, P-0091, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0110, P-0111, P-0114, P-0115, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0122, P-0124, P-0128, P-0129, P-0137, P-0146, P-0149, P-0150, P-0156 및 P-0151.

#### [0667] 실시예 4

[0668] 화합물 **P-0012**는 반응식 4에서 나타난 바와 같이 5-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 **29**, *tert*-부틸피페리딘-4-일카바메이트 **4** 및 2-페닐-1-(페닐설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **19**로부터 제조된다.

#### [0669] 반응식 4



[0670]

[0671] 단계 1 - *tert*-부틸 N-[1-(5-브로모-1H-인다졸-3-카보닐)-4-피페리딜]카바메이트, **30**의 제조: 디메틸포름아미드 (20 ml) 내에서 5-브로모-1H-인다졸-3-카복실산 **29** (1 g, 4.15 mmol) 및 HBTU (2.36 g, 6.22 mmol)의 용액을 40분 동안 실온에서 교반되도록 하였다. *Tert*-부틸 N-(4-피페리딜)카바메이트 (1.08 g, 5.39 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.08 ml, 6.22 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물에 부었고 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 N-[1-(5-브로모-1H-인다졸-3-카보닐)-4-피페리딜]카바메이트 **30** (0.80g, 46%)을 얻었다.

[0672] 단계 2 - *tert*-부틸 (1-(5-(2-페닐-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐)피페리딘-4-일)카바메이트, **32**의 제조: 1-(벤젠설포닐)-2-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤로[2,3-b]피리딘 **19** (630 mg, 1.37 mmol), *tert*-부틸 N-[1-(5-브로모-1H-인다졸-3-카보닐)-4-피페리딜]카바메이트 **30** (695 mg, 1.64 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)이염화물디클로로메탄 복합체 (0.11 g, 0.14 mmol)을 조합하고 1,4 디옥산 (13 ml) 내에서 교반되도록 하였다. 그런 다음, 1M 탄산칼륨 (4.11 ml)을 주사기로 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 30분 동안 마이크로파 반응기에서 조사하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질 유기 용액을 실리카겔 상에서 증발시켜, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-15% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 *tert*-부틸 (1-(5-(2-페닐-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐)피페리딘-4-일)카바메이트 **32**를 얻었다.

[0673] 단계 3 - (4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온, **P-0012**의 제조: 테트라하이드로푸란 (10 ml) 내 *tert*-부틸 (1-(5-(2-페닐-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카보닐)피페리딘-4-일)카바메이트 **32**의 용액에 메탄올 내 수산화칼륨 (1M 용액, 3 mL)을 첨가하고 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 1M 수성 HCl로 산성화하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축건조시켰다. 이 조 생성물을 디클로로메탄 (6 ml) 내 트리플루오로아세트산의 25% 용액에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 실리카겔 상에서 농축하였다. C18 역상 칼럼 크로마토그래피 (0-45% 아세토니트릴/물)로 정제하여 요망된 생성물을 제공하고, 이것을 메탄올로 분쇄함에 의해 추가로 정제하여 (4-아미노-1-피페리딜)-[5-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-일]메탄온



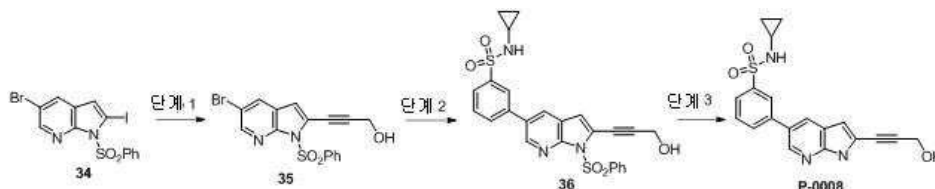
P-0012 (89 mg, 단계 2 및 3에 걸쳐 15%)를 얻었다.

[0674] 다음과 같은 화합물은 반응식 4에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0011, P-0016, P-0019, P-0021, P-0022, P-0027, P-0028, P-0029, P-0039, P-0044, P-0042, P-0056, P-0053 및 P-0059.

[0675] 실시예 5

[0676] 화합물 P-0008은 반응식 5에서 나타낸 바와 같이 5-브로모-2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 34로부터 제조된다.

[0677] 반응식 5



[0678]

[0679] 단계 1 - 3-[1-(벤젠설폰닐)-5-브로모-피콜로[2,3-b]피리딘-2-일]프로프-2-인-1-올, 35의 제조: THF 내 5-브로모-2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 34 (250 mg, 0.54 mmol), 프로프-2-인-1-올 (34 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민 (0.75 mL, 5.4 mmol), 요오드화구리 (15 mg, 0.08 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (30 mg, 0.038 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트와 수성 염산 (1N) 사이에서 분할시킨다. 유기층을 수집하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[1-(벤젠설폰닐)-5-브로모-피콜로[2,3-b]피리딘-2-일]프로프-2-인-1-올 35 (70 mg, 33%)를 얻었다.

[0680] 단계 2 - 3-[1-(벤젠설폰닐)-2-(3-하이드록시프로프-1-인일)피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설폰아미드, 36의 제조: 아세토니트릴 내 3-[1-(벤젠설폰닐)-5-브로모-피콜로[2,3-b]피리딘-2-일]프로프-2-인-1-올 35 (70 mg, 0.18 mmol), [3-(사이클로프로필설폰아미드)페닐]붕산 (65 mg, 0.27 mmol), 수성 탄산칼륨 (0.17 mL, 2.5M) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (0.020 g, 0.025 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사로 130°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액 pH는 수성 염화암모늄으로 조정하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고 그리고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 진공하에서 건조시켜 3-[1-(벤젠설폰닐)-2-(3-하이드록시프로프-1-인일)피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설폰아미드 36을 얻었다.

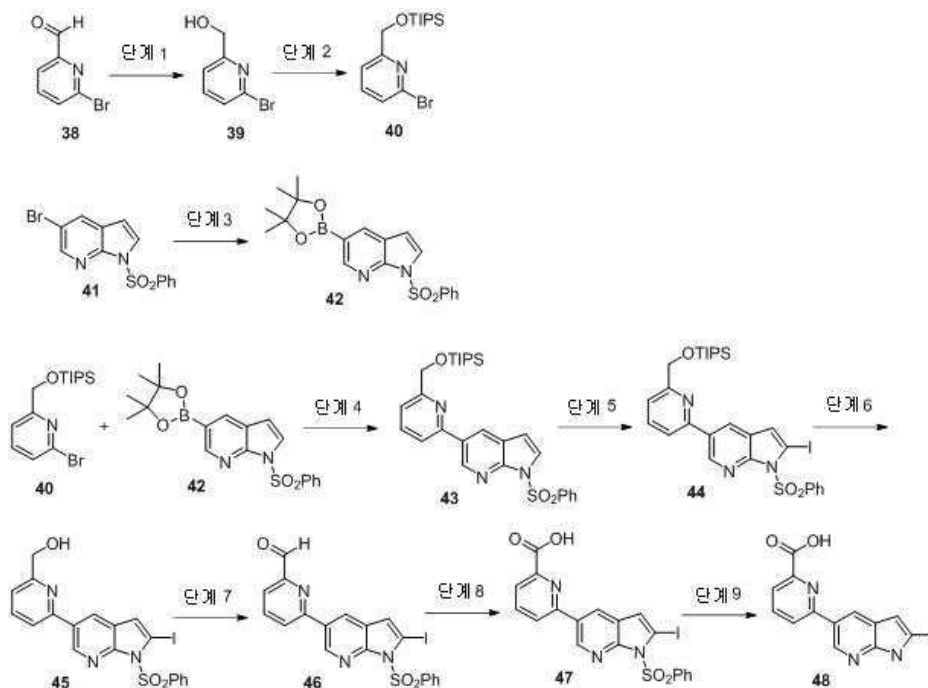
[0681] 단계 3 - N-사이클로프로필-3-[2-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설폰아미드, P-0008의 제조: THF 내 3-[1-(벤젠설폰닐)-2-(3-하이드록시프로프-1-인일)피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-사이클로프로필-벤젠설폰아미드 36에 메탄올 내 수산화칼륨 (1.0 mL, 1N)을 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물의 pH는 수성 염산 (1N)으로 조정하고 그 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 진공하에서 건조시켜 N-사이클로프로필-3-[2-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]벤젠설폰아미드 P-0008 (8 mg, 단계 2 및 3에 걸쳐 12%)을 얻었다.

[0682] 다음과 같은 화합물은 반응식 5에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0004, P-0009, P-0010, P-0014, P-0175, P-0176 및 P-0177.

[0683] 실시예 6

[0684] 화합물 48은 반응식 6에서 나타낸 바와 같이 6-브로모피콜린알데하이드 38 및 5-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘 41로부터 제조된다.

[0685] 반응식 6



[0686]

[0687]

**단계 1 - (6-브로모피리딘-2-일)메탄올, 39의 제조:** 나트륨 보로하이드라이드 (20.34 g, 538 mmol)를 온도를 20 °C 아래로 유지하면서 메탄올 (1.2 L) 내 6-브로모피리딘알데하이드 38 (100 g, 538 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 감압하에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 L)와 물 (2 L) 사이에서 분할시킨다. 유기층을 분리하고, 포화된 염수 (1 L)로 세정하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 황산 나트륨을 여과로 제거하고 여과물을 감압하에서 농축하여 (6-브로모피리딘-2-일)메탄올 39 (92.8 g, 92% 수율)을 황색 오일로서 얻어 황백색 고형물로 천천히 고형화하였다.

[0688]

**단계 2 - 2-브로모-6-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘, 40의 제조:** 이미다졸 (45.0 g, 661 mmol) 및 트리이소프로필실릴 염화물 (103 mL, 481 mmol)을 실온에서 디클로로메탄 (1.65 L) 내 (6-브로모피리딘-2-일)메탄올 39 (82.8 g, 440 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (2 L) 으로 희석하고 물 (2 L)과 포화된 염수 (1 L)로 세정하였다. 유기층은 감압하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 헥산 내 0 내지 25% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-6-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘 40 (151 g, 100% 수율)을 맑은 오일로서 얻었다.

[0689]

**단계 3 - 1-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 42의 제조:** 비스(피나콜레이트)디보론 (111 g, 437 mmol), 아세트산 칼륨 (107 g, 1090 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (29.8 g, 36.5 mmol)을 DMF (1.46 L) 내 1-(벤젠설폰닐)-5-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘 41 (123 g, 365 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (15 L)에 부었고 에틸 아세테이트 (4 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축하여 1-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 42를 황갈색 고형물로 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0690]

**단계 4 - 1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 43의 제조:** 디옥산 (1.5 L) 및 물 (304 mL) 내의 1-(페닐설폰닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 42 (140 g 이론, 364 mmol), 2-브로모-6-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘 40 (151 g, 438 mmol), 탄산칼륨 (151 g, 1093 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합체 (14.88 g, 18.22 mmol)의 현탁액을 90°C에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (1 L) 및 물 (1 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 헥산 내 0 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 43 (99

g, 52% 수율)을 황백색 고형물로 얻었다.

[0691] **단계 5 - 2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 44의 제조:** 핵산 내 2.5M *n*-부틸리튬 (76 mL, 190 mmol)을 내부온도를 -70℃ 아래로 유지하면서 무수 THF (1 L) 내 1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **43** (99 g, 189 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반 후, 분취량의 혼합물을 중수소 옥사이드로 켄칭하고 전체 탈양성자화를 확인하기 위해 <sup>1</sup>H NMR로 분석하였다. 요오드 (96 g, 378 mmol)를 -78℃에서 한번에 고형물로서 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 반응물을 포화된 티오황산 나트륨 용액 (1 L)으로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (1 L)로 희석하였다. 층을 분리하고 유기층을 포화된 염수 (1 L)로 세정하고 감압하에서 농축하여 2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **44** (123 g, 100% 수율)을 황색 포움으로 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0692] **단계 6 - (6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)메탄올, 45의 제조:** 디옥산 내 4N HCl (562 mL, 2248 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1.73 L) 내 2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-5-(6-(((트리소프로필실릴)옥시)메틸)피리딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 **44** (112 g, 173 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 포화된 중탄산 나트륨 (12 L)에 천천히 부었고 에틸 아세테이트 (4 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 농축하여 조 물질 (6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)메탄올 **45**를 황갈색 오일로 얻어 추가 정제 없이 사용하였다.

[0693] **단계 7 - 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린알데하이드, 46의 제조:** 데스-마틴 페리오디난 (110 g, 259 mmol)을 실온에서 THF (1.73 L) 내 (6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)메탄올 **45** (85 g 이론, 173 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화된 중탄산 나트륨 (1.5 L)에 부었고 에틸 아세테이트 (1 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 포화된 염수 (1 L)로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 (500 mL)으로 분쇄하고 여과하여 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린알데하이드 **46** (46.8 g, 55% 수율)을 황백색 고형물로 얻었다.

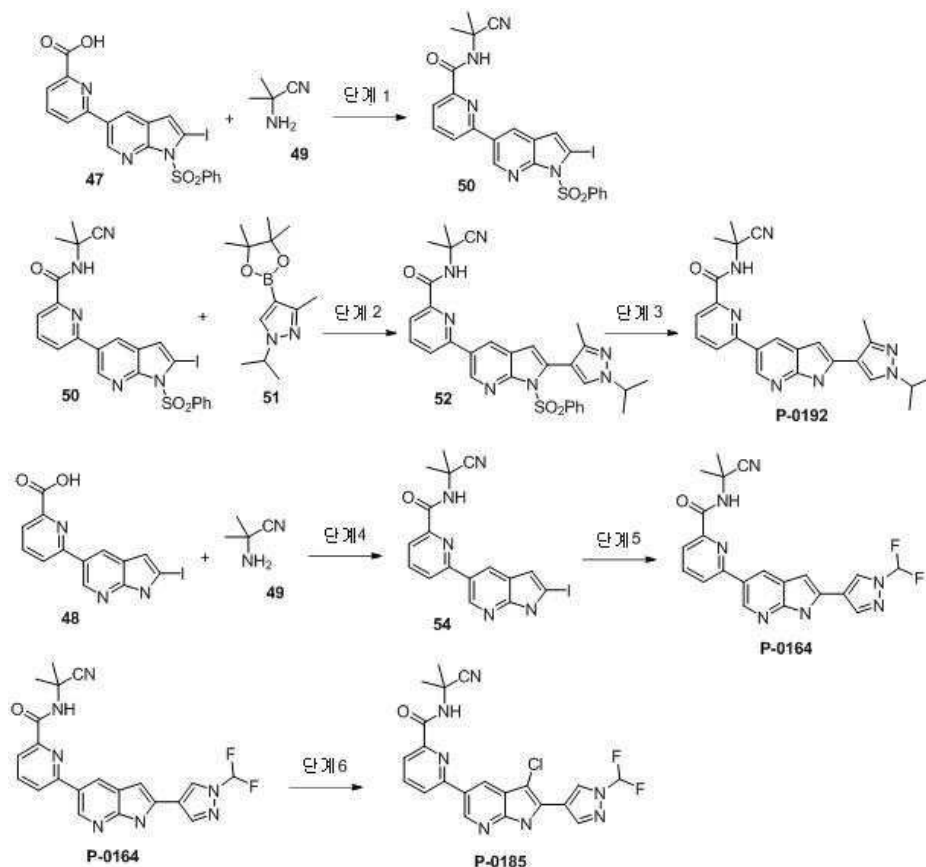
[0694] **단계 8 - 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산, 47의 제조:** 옥손 모노퍼설페이트 (32.3 g, 105 mmol)를 실온에서 DMF (263 mL) 내 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린알데하이드 **46** (25.7 g, 52.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물 (2 L)에 부었고 에틸 아세테이트 (1 L)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 포화된 염수 (1 L)로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 슬러리화하고 감압하에서 농축했다. 혼합물을 MTBE (200 mL)로 희석하고 여과시켜 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **47** (23.5 g, 89% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0695] **단계 9 - 6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산, 48의 제조:** 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (58.7 g, 186 mmol)을 THF (465 mL) 내 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **47** (23.5 g, 46.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 디클로로메탄으로 분쇄하고 여과시켜 생성물의 테트라부틸 암모늄염을 얻었다. 이 고형물을 물 (500 mL)에서 슬러리화하고 1N 수성 HCl (~50 mL)로 산성화하여 미세 침전물을 초래하여, 이를 여과하고, 물로 세정하고 진공하에서 50℃에서 밤새 건조시켜 6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **48** (10.3 g, 61% 수율)을 백색고형물로서 얻었다.

[0696] **실시예 7**

[0697] 화합물 **P-0192**, 화합물 **P-0164** 및 화합물 **P-0185**는 반응식 7에서 나타낸 바와 같이 6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **47** 및 6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린산 **48**로부터 제조한다.

[0698] 반응식 7



[0699]

[0700] 단계 1 - N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드, 50의 제조: 둥근 바닥 플라스크에서, 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-아이오도-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복실산 47 (3 g, 5.94 mmol) 및 HBTU (3.04 g, 8.02 mmol)을 테트라하이드로푸란 (125 ml)에 용해시켰다. 반응물을 60분 동안 교반되도록 하였다. 그런 다음, 2-아미노-2-메틸-프로판니트릴 49 (0.75 g, 8.92 mmol)를 테트라하이드로푸란 용액으로 첨가하고 트리에틸아민 (2.9 ml, 20.79 mmol)을 그런 다음 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 수성의 포화된 염화암모늄으로 세정하고, 그런 다음 염수로 세정하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압하에서 농축 후, 잔류물을 디메틸포름아미드로 분쇄하여 초기에 955 mg을 얻고, 여과물을 농축 건조시키고 에틸 아세테이트로 분쇄하여 추가의 800 mg의 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-아이오도-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드 50을 백색 고형물로서 얻었다.

[0701] 단계 2 - N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드, 52의 제조: DMF 내 6-[1-(벤젠설폰닐)-2-아이오도-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드 50 (200 mg, 0.35 mmol), 1-이소프로필-3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 51 (0.13 g, 0.52 mmol), 2.5M 수성 탄산칼륨 (0.42 ml), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 이염화물 디클로로메탄 복합체 (33 mg, 0.04 mmol)의 혼합물은 아르곤으로 씻어내고, 마이크로파 바이알에 캡핑하고, 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 그런 다음 에틸 아세테이트와 수성 염화암모늄 사이에서 분할시킨다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 내 0-100% 에틸 아세테이트)로 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 52를 얻었다.

[0702] 단계 3 - N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드, 53의 제조: N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 52를 실온에서 1N KOH (MeOH 내, 2 mL) 및 THF (5 mL)에 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시키고 그런 다음 디클로로메탄과 1N HCl (수성) 사이에서 분할시킨다. 유기층을 분리하고 물로 그런 다음 염수로 세정하고, 그런 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 여과했다. 수득한



물질은 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 내 0-5% 메탄올)로 정제하여 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 **53** (95 mg, 단계 2 및 3에 걸쳐 63%)을 얻었다.

[0703] 단계 4 - N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드, **54**의 제조: DMF (50 mL) 내 6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복실산 **48** (3 g, 8.22 mmol)에 HBTU (3.2 g, 8.44 mmol) 이어서 트리에틸아민 (3 mL, 21.5 mmol)을 첨가했다. 현탁액은 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이 현탁액에 DMF (1 mL) 내 2-아미노-2-메틸-프로판나이트릴 **49** (0.8 g, 9.5 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반되도록 하였다. 혼합물은 빙수에 천천히 부었다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 에틸 아세테이트로 세정하여 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 **54**를 얻은 황색 고체 (2.2 g)로 얻었다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 추가의 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 **54**를 황백색 고형물 (0.5 g)로 얻었다.

[0704] 단계 5 - N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드, P-0164의 제조: DMF 내 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 **54** (0.3 g, 0.7 mmol), 1-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (0.25 g, 1.02 mmol), 2.5M 탄산칼륨 (0.97 mL), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 디클로로메탄 복합체 (0.06 g, 0.08 mmol)를 아르곤으로 씻어내고, 마이크로파 바이알에 캡핑하고, 105℃에서 50분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 셀라이트로 여과하고, 에틸 아세테이트와 수성 염화암모늄 사이에서 분할시킨다. 유기층을 분리하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 내 0-5% 메탄올)로 정제하여 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 P-0164 (0.17 g, 58%)를 얻었다.

[0705] 단계 6 - 6-[3-클로로-2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드, P-0185의 제조: THF (3 mL) 내 N-(1-시아노-1-메틸-에틸)-6-[2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피리딘-2-카복사미드 P-0164 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액을 빙수욕에서 교반하였다. 이 용액에 1-클로로피롤리딘-2,5-디온 (19 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 교반되도록 하여 5시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물에 부었고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-[3-클로로-2-[1-(디플루오로메틸)피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-N-(1-시아노-1-메틸-에틸)피리딘-2-카복사미드 P-0185을 황백색 고형물 (38 mg, 70%)로 얻었다. MS (ESI)  $[M+H]^+ = 455.85$ .

[0706] 다음과 같은 화합물은 반응식 7에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0125, P-0126, P-0127, P-0138, P-0139, P-0147, P-0148, P-0142, P-0143, P-0163, P-0165, P-0166, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0178, P-0183, P-0184, P-0187, P-0193, P-0194, P-0189, P-0190, P-0191, P-0195, P-0196, P-0197, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0199, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, 및 P-0211.

[0707] 실시예 8

[0708] 화합물 P-0188은 반응식 8에서 나타낸 바와 같이 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 **57** 및 N-(2-시아노프로판-2-일)-6-(2-아이오도-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피콜린아미드 **50**으로부터 제조된다.

Chemical reaction scheme for the synthesis of P-0188:

Step 1: Compound 57 (a pinacol boronate ester) reacts with compound 58 (a sulfonyl chloride) to form compound 59 (a sulfonamide).

Step 2: Compound 50 (a pyridine derivative) reacts with compound 59 to form compound 60 (a pyridine derivative).

Step 3: Compound 60 reacts with compound 59 to form compound P-0188 (a pyridine derivative).

[0710]

[0711]

[0712]

[0713]

[0714]

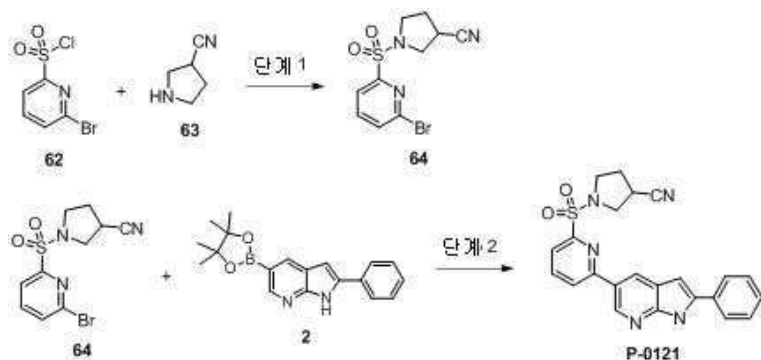
[0715]

[0716]

- 138 -



반응식 9



**단계 1 - 1-((6-브로모피리딘-2-일)설포닐)피롤리딘-3-카보니트릴, 64의 제조:** 6-브로모피리딘-2-설포닐염화물 (100 mg, 0.39 mmol)에 피롤리딘-3-카보니트릴 (37.48 mg, 0.39 mmol) 및 디클로로메탄 (2 ml)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화된 중탄산 나트륨 용액으로 키텔하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜서 1-((6-브로모피리딘-2-일)설포닐)피롤리딘-3-카보니트릴 64를 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

**단계 2 - 1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-카보니트릴, P-0121의 제조:** 마이크로파 바이알 내에서 N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 내 2-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 2 (65 mg, 0.2 mmol), 1-[[6-브로모-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-카보니트릴 64 (77.02 mg, 0.24 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)이염화물디클로로메탄 복합체 (17.19 mg, 0.02 mmol) 및 탄산칼륨 용액 (0.61 ml, 1M)을 용해시켰다. 반응물을 125℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축했다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 얻어, 이를 메탄올로 분쇄하여 1-[[6-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-피리딜]설포닐]피롤리딘-3-카보니트릴 P-0121 (16 mg, 18%)을 얻었다. MS (ESI)  $[M+H]^+ = 430.25$ .

다음과 같은 화합물은 반응식 9에서 묘사된 합성 경로를 통해 제조될 수 있다: P-0007, P-0063, P-0071, P-0072, P-0073, P-0086, P-0088, P-0107, P-0108 및 P-0109.

화합물 P-0212-P-0215는 상기에 기재된 적절한 반응식(들)에 의해 제조될 수 있다.

생물학적 실시예

실시예 10: FLT3 키나제 활성의 세포기반 검정

FLT3 억제제는 FLT3 억제제 AC220의 상승하는 용량에서 선정 후 F691L (게이트키퍼) 돌연변이의 D835Y (활성화 루프)를 획득한 인간 FLT3 AML 세포주의 FLT3 ITD 또는 유도체를 내인성으로 발현하는 급성 골수 백혈병 세포주인, MOLM-14를 사용하여 평가될 수 있다. FLT3 억제제는 또한 돌연변이체 FLT3을 발현하도록 조작된 세포를 사용하여 평가될 수 있다. 조작된 세포에 대해, 컷과 Ba/F3 세포는 전장 FLT3 ITD/D835Y 돌연변이로 형질감염되었다. 친계 BA/F3 세포는 생존을 위해 인터류킨-3 (IL-3)에 의존적이고, 그리고 FLT3 억제제의 도입은 이들 세포를 IL-3의 부재에서 배양할 때 이들 세포가 FLT3 키나제 활성에 의존하게 한다. 조작된 BA/F3 세포 성장 검정은 각각 FLT3의 화합물 억제를 평가하거나 또는 부정확한 활성의 존재를 검출하기 위해 IL-3의 존재 또는 부재에서 수행될 수 있다. FLT3 키나제 활성의 억제제는 FLT3 종양발생 신호전달을 감소시키거나 제거하여, 감소된 세포 증식을 초래한다. 이 억제는  $IC_{50}$  값을 평가하기 위한 화합물 농도의 함수로서 측정된다.

증식 검정에서 사용된 세포주는 아래 표 3에서와 같다:

표 3

세포주	세포유형	발현된 FLT3	성장배지
MOLM-14	인간 AML 유래된 세포 <sup>8</sup>	내인성 FLT3 ITD	IMDM 배지 <sup>7</sup> 및 10% FBS <sup>1</sup>
MOLM-14 D835Y	인간 AML 유래된 세포 <sup>8</sup>	내인성 FLT3 ITD 및 형질감염된 FLT3 D835Y	IMDM 배지 <sup>7</sup> 및 10% FBS <sup>1</sup>
MOLM-14 F691L	인간 AML 유래된 세포 <sup>8</sup>	내인성 FLT3 ITD 및 형질감염된 FLT3 F691L	IMDM 배지 <sup>7</sup> 및 10% FBS <sup>1</sup>
BA/F3-FLT3- ITD+D835Y	Pro B 세포 <sup>3</sup>	형질감염된 FLT3- ITD+D835Y	RPMI 1640 <sup>2</sup> 10% FBS <sup>1</sup> , 1% L- 글루타민 <sup>4</sup> , 1% NEAA <sup>5</sup> , 10% WEHI- 3B 조건화된 배지 <sup>6</sup> (즉 IL-3)

[0727]

[0728] <sup>1</sup>우태혈청 (FBS), Invitrogen 카탈로그 #10438026

[0729] <sup>2</sup> RPMI 1640, Invitrogen 카탈로그 #11875

[0730] <sup>3</sup> 친계 BA/F3 세포, DSMZ 카탈로그 #ACC 300

[0731] <sup>4</sup> L-글루타민, Invitrogen 카탈로그 #25030

[0732] <sup>5</sup> 비-필수아미노산 (NEAA), Invitrogen 카탈로그 #11140

[0733] <sup>6</sup> WEHI-3B 조건화된 배지 (CM)는 친계 BA/F3 세포의 성장을 지원하는 것과 IL-3을 함유함.

[0734] <sup>7</sup> IMDM, Invitrogen 카탈로그 #12440

[0735] <sup>8</sup> 샌프란시스코 캘리포니아 대학교의 Neil Shal 박사로부터 취득된 MOLM-14 세포.

[0736] 세포는 50  $\mu$ l의 세포 배양 배지 내 96 웰 세포 배양판에  $1 \times 10^4$  세포/웰로 씨딩되었다. 화합물은 전형적으로 0.5 mM의 농도로 DMSO에 용해시키고, 총 8개 지점에 대해 1:3으로 연속으로 희석시키고 그리고 100  $\mu$ l 세포 배양 배지 (최종 농도 0.2% DMSO) 내에 1, 0.33, 0.11, 0.37, 0.12, 0.0041, 0.0014 및 0.00046  $\mu$ M의 최종농도로 세포에 첨가시켰다. 더 강력한 화합물 중 일부는 10X 낮은 범위에서 실행되었다. 세포를 3일 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션하였다. CellTiter-Glo 완충액 (Promega Cell Viability Assay 카탈로그 #G7573) 및 기질을 실온으로 평형화시키고, 효소/기질 제조함 개봉별레 루시페라아제/막정별레 루시페린을 재구성하였다. 세포 플레이트를 30분 동안 실온으로 평형화시키고, 그런 다음 동등 용적의 Celltiter-Glo 시약의 첨가로 용해시켰다. 상기 플레이트는 플레이트 진탕기 상에서 10분 동안 혼합하여 세포를 용해시켰다. 상기 플레이트를 웰당 0.1s로 판독하도록 변형된 발광 프로토콜을 사용하여 Tecan M1000 상에서 판독하였다. 본 발광 판독은, 화합물 농도의 함수로 본 판독을 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하도록 세포 수와 직접적으로 관련되는 ATP 함량을 평가한다.

[0737] FLT3 촉매적 활성화에 대한 화합물의 효과를 결정하기 위해, 제조함 효소 및 AlphaScreen® 기술을 사용한 키나제

검정이 확립되었다. c-kit 활성의 촉매적 활성이 또한 화합물의 선택성을 결정하기 위해 측정되었다. 키나제가 촉매적으로 활성일 때, 이들은 티로신 잔기 상의 바이오티닐화된 펩타이드 기질을 인산화한다. AlphaScreen® 기술을 사용하여, 키나제의 촉매적 활성에 영향을 주는 화합물의 능력은 정량적으로 측정될 수 있다. 펩타이드 기질은 AlphaScreen® 스트렙타비딘 공여체 비드에 의해 고정되고, 그리고 티로신 키나제에 의한 인산화에 의해 AlphaScreen® 항-포스포티로신 (PY20) 수용체 비드에 결합할 수 있다. 680 nm에서 레이저 광으로 이들 비드의 여기에 의해, 단일항 산소가 생산된다. 이 단일항 산소는, AlphaScreen® 항-포스포티로신 (PY20) 수용체 비드가 가까이 근접되지 않는 한, 빠르게 퀀칭되는데, 이 경우에 근접 신호는 580 nm에서 측정될 수 있다. 촉매적 활성의 존재에서는, 매우 강한 근접 신호가 있다. 선택적 키나제 억제제는 펩타이드 기질의 티로신 인산화에서의 감소를 통해 이 근접 신호의 감소에 영향을 미친다. 재조합 효소는 표 4에 요약된 바와 같이 다음과 같은 상업적 공급원으로부터 구매되었다:

표 4

효소	상업적 공급원
FLT3-ITD	Invitrogen #PV6190
FLT3-D835Y	Invitrogen #PV3967
c- KIT	Millipore #14-559K

[0738]

[0739]

검정은 아래에 요약된 바와 같이 수행되었다. 사용된 완충액은 표 5에 요약되어 있다.

표 5

검정	검정 완충액	중단/검출 완충액
FLT3	25 mM Hepes pH 7.5 5 mM MnCl <sub>2</sub> 5 mM MgCl <sub>2</sub> 0.01% Tween-20 1 mM DTT 0.01% BSA	25 mM Hepes pH 7.5, 0.01% BSA 100 mM EDTA
c- KIT	25 mM Hepes pH 7.5 2 mM MnCl <sub>2</sub> 2 mM MgCl <sub>2</sub> 0.01% Tween-20 1 mM DTT 0.01% BSA	25 mM Hepes pH 7.5, 0.01% BSA 100 mM EDTA

[0740]

[0741]

기질

[0742]

폴리 (Glu4-Tyr) 펩타이드, 바이오틴 콘주게이트 [바이오틴-GG(EEEEY)<sub>10</sub>EE]

- [0743] UBI/Millipore #12-440
- [0744] 최종농도 = 30 nM
- [0745] 아데노신 삼인산 (ATP)
- [0746] Sigma #A-3377
- [0747] IC50 결정을 위한 최종 농도 = 10  $\mu$ M (FLT3-D835Y 또는 FLT3-ITD) 또는 100  $\mu$ M (c-KIT)
- [0748] 검출 시약
- [0749] AlphaScreen® 포스포티로신 (PY20) 검정 키트
- [0750] Perkin-Elmer #6760601M
- [0751] 최종농도=10  $\mu$ g/mL
- [0752] 프로토콜 IC<sub>50</sub>
- [0753] DMSO 내에서 화합물을 20X 최종 농도로 희석한다.
- [0754] 1  $\mu$ L의 화합물을 384 웰 반응 플레이트 (Perkin Elmer #6005359)의 각 웰에 부가한다.
- [0755] 효소와 폴리 (Glu4-Tyr) 펩타이드 기질을 검정 완충액 내에 1.33X 최종 농도로 혼합한다.
- [0756] ATP를 검정 완충액 내에 5X 최종 농도로 혼합한다.
- [0757] 15  $\mu$ L 효소/기질 혼합물을 상기 반응 플레이트에 부가한다.
- [0758] 4  $\mu$ L의 ATP를 상기 반응 플레이트에 부가한다. 1분 원심분리, 셰이크하여 혼합하고, 표 6에서 요약된 바와 같이 배양한다:

표 6

검정	반응 온도	반응 시간
FLT3	실온	60 분
c- KIT	실온	60 분

- [0759]
- [0760] 스트렙타비딘 공여체 비드를 중단/검출 완충액에서 6X 최종 농도로 혼합한다.
- [0761] 5  $\mu$ L 스트렙타비딘 공여체 비드를 상기 반응 플레이트에 부가한다. 1분 원심분리, 셰이크하여 혼합하고, 그리고 실온에서 20분 동안 배양한다.
- [0762] 항-포스포티로신 (PY20) 수용체 비드를 중단/검출 완충액에서 6X 최종 농도로 혼합한다.
- [0763] 5  $\mu$ L 항-포스포티로신 (PY20) 비드를 상기 반응 플레이트에 부가한다.
- [0764] 1분 원심분리, 셰이크하여 혼합하고, 그리고 실온에서 60분 동안 배양한다.
- [0765] Wallac EnVision™ 2103 다중표지 측정장치상에서 플레이트를 판독한다.
- [0766] **실시예 11: 생화학적 TGF $\beta$ R2 검정**
- [0767] TGF $\beta$ R2에 대한 본 개시내용에서의 특정 화합물의 IC<sub>50</sub>은 그것의 SelectScreen™ 프로파일링 서비스의 일부로서, Thermo Fisher Scientific, Life Sciences Solutions에서 계약하에 수행되었다. TGF $\beta$ R2 검정은 Lanthascreen® 유로폴 키나제 결합 검정을 사용했다. TGFBR2 (5 nM)에 대한 Alexa Fluor® 콘주게이트 추적자 199 (100 nM)의 결합은 키나제 완충액 A (50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA) 및 1% 최종

DMSO 내에 Eu-표지된 항-tag 항체 (5nM)의 첨가에 의해 검출되었다. 키나제에 추적자 및 항체의 결합은 고도의 FRET를 초래한 반면에 키나제 억제제로 추적자의 변위는 FRET의 손실을 초래했다. 퍼센트 억제는 Thermo Fisher에 의해 문서로 기록된 바와 같이 Alexa Fluor®과 유로폼의 방출비로부터 계산되었다 ([www.thermofisher.com/kinaseprofiling](http://www.thermofisher.com/kinaseprofiling)). 본 개시내용에서의 특정 화합물의 IC<sub>50</sub>은 억제 데이터를 에스자형 곡선 적합 모델에 맞추어 5개의 농도 (1.0, 0.25, 0.062, 0.015 및 0.0039 μM)로 화합물의 희석 시리즈를 반복으로 시험함으로써 결정되었다.

[0768] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 화합물 번호 P-0164, P-0165, P-0166, P-0168, P-0185, P-0201, P-0204 및 P-0205은 0.0001 μM 내지 10 μM의 범위인 TGFβR2 IC<sub>50</sub> 값을 가진다.

[0769] 다음과 같은 표 7은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 예시적인 화합물에 대한 KIT, FLT3 ITD, D835Y 및 F69L 생화학적 억제 활성을 나타내는 데이터를 제공한다. 아래 표에서, 활성은 아래와 같이 제공된다: +++ = 0.0001 μM < IC<sub>50</sub> < 10 μM; ++ = 10 μM < IC<sub>50</sub> < 50 μM, + = 50 μM < IC<sub>50</sub> < 100 μM.

표 7

P #	FLT3 D835Y 8pt G 평균 IC <sub>50</sub> (μM)	FLT3 ITD 8pt: IC <sub>50</sub> (μM)	BaF3 FLT3 ITD/D835Y 3d-성장: IC <sub>50</sub> (μM)	MOLM-14 D835Y 3d-성장 G 평균 IC <sub>50</sub> (μM)	MOLM-14 F691L 3d-성장 G 평균 IC <sub>50</sub> (μM)	KIT 100ATP 8pt G 평균 IC <sub>50</sub> (μM)
-----	--	---	---	--	--	--

[0770]

P-0001	++	++	+++			+++
P-0002	+++	+++	+++			+++
P-0003	+++	+++	+++			+++
P-0004	+++		+++		+++	+++
P-0005	++	+++	+++			+++
P-0006	+++	+++	+++			+++
P-0007	+++		+++			++
P-0008	+++		+++			
P-0009	+++		+++		+++	
P-0010	+		+++		+++	
P-0011	+++		+++			
P-0012	+++	+++	+++	+++		+++
P-0013	+++	+++	+++	+++		+++
P-0014	+		+++			
P-0015	+++	+++	+++			+++
P-0016	+++	+++	+++			+++
P-0017	+++	+++	+++			++
P-0018	+++	+++	+++	+++		+++
P-0019	+++	+++				+++
P-0020	+++	+++	+++			+++
P-0021	+++		+++			+
P-0022	+++	+++	+++			+++
P-0023	+++	+++	+++			+
P-0024	+++	+++				++
P-0025	+++	+++	+++			+++
P-0026	+++	+++	+++			+++
P-0027	+++	++	+++			+
P-0028	+++	+++	+++			+++

[0771]



P-0029	+++	+++	+++			+++
P-0030	+++	+++	+++			+++
P-0031	+++	+++	+++			+++
P-0032	+++	+++	+++			++
P-0033	+++	+++	+++			+++
P-0034	+++	+++	+++			+++
P-0035	+++	+++	+++			+++
P-0036	+++	+++	+++			+++
P-0037	+++	+++	+++			+++
P-0038	+++	+++	+++			+++
P-0039	+++	+++	+++			+++
P-0040	+++	+++	+++	+++		+++
P-0041	+++	+++	+++			+++
P-0042	+++	+++	+++			+++
P-0043	+++	+++	+++			+++
P-0044	+++	+++	+++			+++
P-0045	+++	+++	+++			+++
P-0046	+++	+++	+++			+++
P-0047	+++	+++	+++			+++
P-0048	++	+++	+			
P-0049	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0050	+++	+++	+++		+++	+++
P-0051	+++	+++				+++
P-0052	+++	+++	+++	+++		+++
P-0053	+++	+++	+++			+++
P-0054	+++	+++	+++		+++	+++
P-0055	+++	+++	+++	+++		+++

[0772]

P-0056	+++	+++	+++			+++
P-0057	+++	+++	+++			+++
P-0058	+++	+++	+++	+++		+++
P-0059	+++	+++	+++			+++
P-0060	+++	+++	+++	+++		+++
P-0061	+++	+++	+++	+++		++
P-0062	+++	+++	+++	+++		++
P-0063	+++	+++	+++	+++		+++
P-0064	+++	+++	+++	+++		+++
P-0065	+++					++
P-0066	+++	+++				+
P-0067	+++	+++	+++			+++
P-0068	+++	+++	+++			+++
P-0069	+++	+++	+++			++
P-0070	+++	+++	+++	+++		+++
P-0071	+++	+++	+++	+++		++
P-0072	+++	+++	+++	+++		+++
P-0073	+++	+++	+++	+++		+++
P-0074	+++	+++	+++			++
P-0075	+++	+++	+++	+++		
P-0076	+++	+++	+++			
P-0077	+++	+++	+++	+++		
P-0078	+++	+++	+++	+++		
P-0079	+++	+++	+++	+++		
P-0080	+++	+++	+++			
P-0081	+++	+++	+++			
P-0082	+++	+++	+++			

[0773]

P-0083	+++	+++	+++			
P-0084	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0085	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0086	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0087	+++	+++	+++			+++
P-0088	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0089	+	+++	+++			+
P-0090	+++	+++	+++	+++		+
P-0091	+++	+++	+++	+++		+
P-0092	+++	+++	+++			+
P-0093	+++	+++	+++	+++		+
P-0094	+++	+++	+++			+
P-0095	+++	+++	+++	+++		++
P-0096	+++	+++	+++	+++		++
P-0097	+++	+++	+++	+++		+++
P-0098	+++	+++	+++			+
P-0099	+++	+++	+++	+++		+
P-0100	+++	+++	+++	+++		++
P-0101	+++	+++	+++			+
P-0102	+++	+++	+++			+
P-0103	+++	+++	+++			+
P-0104	+++	+++	+++			+++
P-0105	+++	+++	+++	+++		++
P-0106	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0107	+++	+++	+++	+++		+
P-0108			+++	+++		+
P-0109	+++	+++	+++	+++	+++	+

[0774]

P-0110						++
P-0111	+++	+++	+++	+++	+++	
P-0112	+++	+++	+++	+++	+++	++
P-0113	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0114	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0115	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0116	+++	+++	+++		+++	+++
P-0117	+++	+++	+++	+++		+++
P-0118	+++	+++	+++	+++	+++	+
P-0119	+++	+++	+++	+++		+
P-0120	+++	+++	+++	+++		+++
P-0121	+++		+++	+++		
P-0122	+++	+++	+++	+++	+++	
P-0123	+++	+++	+++	+++	+++	+++
P-0124	+++	+++	+++	+++		
P-0125	+++	+++	+++	+++		
P-0126	+++	+++	+++	+++		
P-0127	+++	+++	+++	+++		
P-0128	+++			+++	+++	
P-0129	+++			+++		
P-0130	+++	+++		+++		
P-0131	+++	+++		+++	+++	
P-0132	+++	+++		+++	+++	
P-0133	+++	+++		+++		
P-0134	+++	+++		+++	+++	
P-0135	+++	+++		+++		
P-0136	+++	+++		+++	+++	

[0775]

P-0137	+++	+++		+++	+++	
P-0138	+++	+++		+++	+++	
P-0139	+++	+++		+++		
P-0140	+++	+++		+++	+++	
P-0141	+++	+++		+++	+++	
P-0142	+++	+++		+++		
P-0143	+++	+++		+++		
P-0144	+++	+++		+++	+++	
P-0145	+++	+++		+++	+++	
P-0146	+++	+++		+++	+++	
P-0147	+++	+++		+++	+++	
P-0148	+++	+++		+++		
P-0149	+++	+++		+++		
P-0150	+++	+++		+++	+++	
P-0151	+++	+++		+++		
P-0152	+++	+++		+++		
P-0153	+++	+++		+++	+++	
P-0154	+++	+++		+++		
P-0155	+++	+++		+++		
P-0156	+++	+++		+++	+++	
P-0157	+++	+++		+++	+++	
P-0158	+++	+++		+++		
P-0159	+++	+++		+++		
P-0160	+++	+++		+++	+++	
P-0161	+++	+++		+++	+++	
P-0162	+++	+++		+++	+++	
P-0163	+++	+++		+++		

[0776]

P-0164	+++	+++		+++	+++	+
P-0165	+++	+++		+++	+++	
P-0166	+++	+++		+++	+++	
P-0167	+++	+++			+++	
P-0168	+++	+++		+++	+++	
P-0169	+++	+++		+++	+++	
P-0170	+++	+++		+++	+++	
P-0171	+++	+++		+++	+++	
P-0172	+++	+++		+++	+++	
P-0173	+++	+++		+++	+++	
P-0174	+++	+++		+++	+++	
P-0175	+++	+++		+++		
P-0176	+++	+++		+++	+++	
P-0177	+++	+++		+++		
P-0178	+++	+++		+++	+++	
P-0179	+++	+++		+++		
P-0180	+++	+++		+++	+++	
P-0181	+++	+++		+++	+++	
P-0182	+++	+++		+++	+++	
P-0183	+++	+++		+++	+++	
P-0184	+++	+++			+++	
P-0185	+++	+++			+++	
P-0186	+++	+++			+++	
P-0187	+++	+++		+++	+++	
P-0188	+++	+++		+++	+++	
P-0189	+++	+++		+++		
P-0190	+++	+++		+++	+++	

[0777]



P-0191	+++	+++		+++	+++	
P-0192	+++	+++		+++	+++	
P-0193	+++	+++		+++	+++	
P-0194	+++	+++		+++	+++	
P-0195	+++	+++		+++	+++	
P-0196	+++	+++		+++	+++	
P-0197	+++	+++		+++	+++	
P-0198	+++	+++		+++		
P-0199	+++	+++		+++		
P-0200	+++	+++		+++		
P-0201	+++	+++		+++	+++	+
P-0202	+++	+++		+++		
P-0203	+++	+++		+++	+++	
P-0204	+++	+++		+++	+++	+
P-0205	+++	+++		+++	+++	
P-0206	+++	+++		+++	+++	
P-0207	+++			+++	+++	
P-0208	+++	+++		+++	+++	+
P-0209	+++	+++				+
P-0210	+++	+++				+
P-0211	+++	+++		+++	+++	+

[0778]

[0779]

본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대해 2배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대하여 3배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대하여 5배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대하여 10배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대하여 100배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 KIT보다 FLT3에 대하여 1000배보다 더 강력한 표 1 또는 표 2의 하나 이상의 화합물에 관한 것이다.

[0780]

본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 다른 참조문헌은 본 개시내용이 속하는 당해 분야의 숙련가의 기술 수준을 나타내며, 마치 각각의 참조문헌은 그 전문이 개별적으로 참고로 편입되는 것과 동일한 정도로 임의의 표 및 도를 포함하여 그것의 전체로 참고로 편입된다.

[0781]

당해 분야의 숙련가는 본 개시내용이 그 안에서 언급된 목적 및 이점뿐만 아니라 그 안에 고유한 것들을 얻는데 잘 적응된다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 본 명세서에서 기재된 구현예를 현재로 대표하는 본 명세서에 기재된 방법, 변동 및 조성물은 예시적인 것이며 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 그 안에서 변경 및 다른 사용이 당해 분야의 숙련가에게 일어날 것이고, 이것은 청구항의 범위에 의해 정의된 본 개시내용의 사상 내에서 포괄된다.

[0782]

본 개시내용의 범위 및 사상을 벗어남이 없이 다양한 치환 및 변형이 본 명세서에 기재된 본 개시내용에 대해 이루어질 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련가에게는 아주 분명한 것이다. 예를 들면, 본 개시내용의 화합물에 대한 식 I의 부가 화합물 및 그것의 모든 하위 구현예 및/또는 화합물에 대한 다양한 투여 방법을 제공하기 위한 변동이 이루어질 수 있다. 따라서, 그러한 추가 구현예는 본 개시내용 및 다음과 같은 청구항의 범위 내에 있다.

- [0783] 본 명세서에 예시적으로 기재된 본 개시내용은 본 명세서에서 구체적으로 기재되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없이 적합하게 실시될 수 있다. 이용된 용어들 및 표현들은 제한이 아니라 설명의 관점에서 사용되는 것이며, 이러한 용어들 및 표현들의 사용에서 도시되고 기재된 특징의 임의의 균등물 및 그것의 일부를 배제하는 의도는 없지만, 청구된 개시내용의 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것을 인식해야 한다. 따라서, 본 개시내용이 구현에 및 선택적인 특징들에 의해 구체적으로 기재되었지만, 본 명세서에서 기재된 개념들의 변형 및 변동이 당해 분야의 숙련가에 의해 재분류될 수 있고, 그러한 변형 및 변동이 첨부된 청구항에 의해 정의된 바와 같은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0784] 또한, 본 개시내용의 특징 또는 구현예가 대안의 그룹화 관점에서 기재되는 경우, 당해 분야의 숙련가는 본 개시내용이 또한 이로써 본 명세서에 기재된 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위그룹의 관점에서 기재됨을 인식할 것이다.
- [0785] 또한, 상반되게 나타내지 않는 한, 다양한 수치가 구현예에 제공되는 경우, 범위의 중점으로 임의의 2개의 상이한 값을 취하는 추가의 구현예가 기재된다. 이러한 범위는 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0786] 따라서, 추가의 구현예는 본 개시내용의 범위 내 및 다음과 같은 청구항 내에 있다.
- [0787] 서열목록
- [0788] 서열식별번호:1 서열 NP\_004110.2
- [0789] MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNN
- [0790] SSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEA AAVEVDVSASITLQVLVDAPGNIS
- [0791] CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVVMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSI
- [0792] RNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCD SQGESCKEESPAVVKKEE
- [0793] KVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVH
- [0794] VNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTTCSSSK
- [0795] HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDEYIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPC
- [0796] EQKGLDNGYSISKFCNHKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMTLNIRRPQVLAEASASQA
- [0797] SCFSDGYPLPSWTWKKCDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVGGQWSSSTLNMSEA IK
- [0798] GFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTL LICHKY
- [0799] KKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGK
- [0800] V
- [0801] MNATAYGISKTVGSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACT
- [0802] LSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGS
- [0803] REVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKG
- [0804] MEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWM
- [0805] A
- [0806] PESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYA
- [0807] TEEIYIMQSCWAFDSRKRPSPNLTSLGCLADAE EAMYQNVDGRVSECPHTYQNR
- [0808] RPF SREMDLGLLSPQAQVEDS
- [0809] 서열식별번호:2 서열 NM\_44119
- [0810] 1 acctgcagcgcg cgaaggcgcgc cgtccaggc ggcatcgcag ggctgggcgcg gcgcggcctg
- [0811] 61 gggacccccgg gctccggagg ccatgccggc gttggcgcgc gacggcggcc agctgccgct

[0812] 121 gctcgttgtt tttctgcaa tgatatitgg gactattaca aatcaagatc tgcctgtgat  
 [0813] 181 caagtgtgtt ttaatcaatc ataagaacaa tgattcatca gtggggaagt catcatcata  
 [0814] 241 tcccatggta tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg ttgagacccc agagctcagg  
 [0815] 301 gacagtgtac gaagctgccg ctgtggaagt ggatgtatct gcttccatca cactgcaagt  
 [0816] 361 gctggctgac gccccaggga acatttcctg tctctgggtc ttttaagcaca gctccctgaa  
 [0817] 421 ttgccagcca cttttgatt tacaaaacag aggagtgtgt tccatggtca ttttgaaaat  
 [0818] 481 gacagaaacc caagctggag aatacctact tttattcag agtgaagcta ccaattacac  
 [0819] 541 aatattgttt acagttagta taagaataac cctgctttac acattaagaa gaccttactt  
 [0820] 601 tagaaaaatg gaaaaccagg acgccctggg ctgcatactt gagagcgttc cagagccgat  
 [0821] 661 cgtggaatgg gtgctttgcg attcacaggg ggaaagctgt aaagaagaaa gtccagctgt  
 [0822] 721 tgttaaaaag gaggaanaag tgcttcatga attatttggg acggacataa ggtgctgtgc  
 [0823] 781 cagaaatgaa ctgggcaggg aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaacctc  
 [0824] 841 tcagaccaca ttgccacaat tatttcttaa agtaggggaa cccttatgga taagggtcaa  
 [0825] 901 agctgttcat gtgaacctg gattcgggct cacctgggaa ttagaaaaca aagcactcga  
 [0826] 961 ggagggcaac tactttgaga tgagtiaccta ttcaacaaac agaactatga tacggattct  
 [0827] 1021 gtttgccttt gttatcatcag tggcaagaaa cgacaccgga tactacactt gttcctcttc  
 [0828] 1081 aaagcatccc agtcaatcag ctttgggtac catcgtagaa aagggtttta taaatgctac  
 [0829] 1141 caattcaagt gaagattatg aaattgacca atatgaagag tttgttttt ctgtcaggtt  
 [0830] 1201 taaagcctac ccacaaatca gatgtacgtg gaccttctct cgaaaatcat ttccttgtga  
 [0831] 1261 gcaaaaaggt cttgataacg gatacagcat atccaagttt tgcaatcata agcaccagcc  
 [0832] 1321 aggagaatat atattccatg cagaaaatga tgatgcccaa ttaccacaaa gtgtcacgct  
 [0833] 1381 gaataaaga aggaacctc aagtgtcgc agaagcatcg gcaagtcagg cgtcctgttt  
 [0834] 1441 ctcgatgga taccattac catcttgac ctggaagaag tgttcagaca agtctccaa  
 [0835] 1501 ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa aagtgtttgg  
 [0836] 1561 acagtgggtg tcgagcagta ctctaaacat gagtgaagcc ataaaaggt tcctgggtcaa  
 [0837] 1621 gtgctgtgca tacaattccc ttggcacatc ttgtgagacg atccttttaa actctccagg  
 [0838] 1681 ccccttccct ttcattcaag acaacatctc attctatgca acaattgggtg tttgtctcct  
 [0839] 1741 cttcattgtc gttttaacct tgctaatttg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga  
 [0840] 1801 aagccagcta cagatgtac aggtgaccgg ctctcagat aatgagtact tctacgttga  
 [0841] 1861 tttcagagaa tatgaatatg atctcaaatg ggagtttcca agagaaaatt tagagtttgg  
 [0842] 1921 gaaggtacta ggatcaggtg cttttggaaa agtcatgaac gcaacagctt atggaattag  
 [0843] 1981 caaaacagga gtctcaatcc aggttgccgt caaatgctg aaagaaaaag cagacagctc  
 [0844] 2041 tgaaagagag gcactcatgt cagaactcaa gatgatgacc cagctgggaa gccacgagaa  
 [0845] 2101 tattgtgaac ctgctggggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga tttttgaata  
 [0846] 2161 ctgttgctat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa agagaaaaat ttcacaggac  
 [0847] 2221 ttggacagag attttcaagg aacacaattt cagtttttac cccactttcc aatcacatcc

[0848] 2281 aaattccagc atgcctgggt caagagaagt tcagatacac cggactcgg atcaaatctc  
 [0849] 2341 agggcttcat gggaattcat ttactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag  
 [0850] 2401 gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgct tacatttgaa gatcttcttt gctttgcata  
 [0851] 2461 tcaagttgcc aaaggaatgg aatttctgga atttaagtcg tgtgttcaca gagacctggc  
 [0852] 2521 cgccaggaac gtgcttgta cccacgggaa agtgggtgaag atatgtgact ttggattggc  
 [0853] 2581 tcgagatac atgagtgatt ccaactatgt tgtcaggggc aatgcccgtc tgcctgtaaa  
 [0854] 2641 atggatggcc ccgaaagcc tggttgaagg catctacacc attaagagt atgtctggtc  
 [0855] 2701 atatggaata ttactgtggg aaatcttctc acttggtgtg aatccttacc ctggcattcc  
 [0856] 2761 gggtgatgct aacttctaca aactgattca aaatggattt aaaatggatc agccatttta  
 [0857] 2821 tgctacagaa gaaataata ttataatgca atcctgctgg gcttttgact caaggaaacg  
 [0858] 2881 gccatcttc cctaatttga cttcgttttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc  
 [0859] 2941 gatgtatcag aatgtggatg gccgtgttcc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg  
 [0860] 3001 acctttcagc agagagatgg atttggggct actctctccg caggctcagg tcgaagattc  
 [0861] 3061 gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac ctatccctaa caggctgtag  
 [0862] 3121 attacaaaa caagattaat ttcatcacta aaagaaaatc tattatcaac tgctgcttca  
 [0863] 3181 ccagactttt ctctagaagc tgtctgcgtt tactcttggt ttcaaaggga cttttgtaaa  
 [0864] 3241 atcaaatcat cctgtcaca ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgat  
 [0865] 3301 ctgcatcaa ggccttctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag tacagtatat  
 [0866] 3361 tcttgtaaat acataaaaca aaagcatttt gctaaggaga agctaatatg atttttaag  
 [0867] 3421 tctatgtttt aaaataatat gtaaatTTTT cagctattta gtgatatatt ttatgggtgg  
 [0868] 3481 gaataaaatt tctactacag aattgcccat tattgaatta ttacatggt ataattaggg  
 [0869] 3541 caagtcttaa ctggagtca cgaaccctc gaaattgtgc acccatagcc acctacacat  
 [0870] 3601 tccttcaga gcacgtgtgc ttttaccceca agatacaagg aatgtgtagg cagctatggt  
 [0871] 3661 tgtcacagcc taagatttct gcaacaacag gggttgtatt gggggaagtt tataatgaat  
 [0872] 3721 aggtgttcta ccataaagag taatacatca cctagacact ttggcggcct tcccagactc  
 [0873] 3781 agggccagtc agaagtaaca tggaggatta gtattttcaa taaagttact ctgtcccca  
 [0874] 3841 caaaaaaa

## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> PLEXXIKON INC.

<120> COMPOUNDS AND METHODS FOR KINASE MODULATION, AND INDICATIONS  
 THEREFOR

<130> 37JF-223564-WO

<140> PCT/US2016/065179

<141> 2016-12-06

<150> 62/264,180

<151> 2015-12-07

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 993

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val

1 5 10 15

Phe Ser Ala Met Ile Phe Gly Thr Ile Thr Asn Gln Asp Leu Pro Val

20 25 30

Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly

35 40 45

Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly

50 55 60

Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val Tyr Glu Ala Ala Ala

65 70 75 80

Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr Leu Gln Val Leu Val Asp

85 90 95

Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val Phe Lys His Ser Ser Leu

100 105 110

Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met

115 120 125

Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe

130 135 140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile

145 150 155 160

Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met

165 170 175

Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro  
 180 185 190  
 Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu  
 195 200 205  
 Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu  
 210 215 220  
 Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu  
 225 230 235 240  
 Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr  
 245 250 255  
 Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys  
 260 265 270  
 Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu  
 275 280 285  
 Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser  
 290 295 300  
 Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val  
 305 310 315 320  
 Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro  
 325 330 335  
 Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Glu Lys Gly Phe Ile Asn Ala  
 340 345 350  
 Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys  
 355 360 365  
 Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr  
 370 375 380  
 Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr  
 405 410 415  
 Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr



420                      425                      430  
 Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser  
 435                      440                      445  
 Gln Ala Ser Cys Phe Ser Asp Gly Tyr Pro Leu Pro Ser Trp Thr Trp  
 450                      455                      460  
 Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys Thr Glu Glu Ile Thr Glu  
  
 465                      470                      475                      480  
 Gly Val Trp Asn Arg Lys Ala Asn Arg Lys Val Phe Gly Gln Trp Val  
 485                      490                      495  
 Ser Ser Ser Thr Leu Asn Met Ser Glu Ala Ile Lys Gly Phe Leu Val  
 500                      505                      510  
 Lys Cys Cys Ala Tyr Asn Ser Leu Gly Thr Ser Cys Glu Thr Ile Leu  
 515                      520                      525  
 Leu Asn Ser Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile Gln Asp Asn Ile Ser Phe  
  
 530                      535                      540  
 Tyr Ala Thr Ile Gly Val Cys Leu Leu Phe Ile Val Val Leu Thr Leu  
 545                      550                      555                      560  
 Leu Ile Cys His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu  
 565                      570                      575  
 Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val  
 580                      585                      590  
 Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu  
  
 595                      600                      605  
 Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val  
 610                      615                      620  
 Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln  
 625                      630                      635                      640  
 Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Ser Glu Arg Glu  
 645                      650                      655  
 Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Met Met Thr Gln Leu Gly Ser His Glu  
  
 660                      665                      670

Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Ile Tyr  
 675 680 685  
 Leu Ile Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg  
 690 695 700  
 Ser Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu  
 705 710 715 720  
 His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser Ser  
 725 730 735  
 Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile  
 740 745 750  
 Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr  
 755 760 765  
 Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr  
 770 775 780  
 Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu  
 785 790 795 800  
 Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn  
 805 810 815  
 Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu  
 820 825 830  
 Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala  
 835 840 845  
 Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile  
 850 855 860  
 Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu  
 865 870 875 880  
 Ile Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala  
 885 890 895  
 Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe  
 900 905 910  
 Tyr Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe

915                      920                      925  
 Asp Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly  
 930                      935                      940  
 Cys Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly  
 945                      950                      955                      960  
 Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Phe Ser  
 965                      970                      975  
 Arg Glu Met Asp Leu Gly Leu Leu Ser Pro Gln Ala Gln Val Glu Asp

980                      985                      990  
 Ser

<210> 2

<211> 3848

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

acctgcagcg cgaggcgcgc cgctccaggc ggcatcgcag ggctgggccg gcgcggcctg	60
gggaccccgg gctccggagg ccatgccggc gttggcgcgc gacggcggcc agctgccgct	120
gctcgttggt ttttctgcaa tgatatttgg gactattaca aatcaagatc tgctgtgat	180
caagtgtgtt ttaatcaatc ataagaacaa tgattcatca gtggggaagt catcatcata	240
tcccatggta tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg ttgagacccc agagctcagg	300
gacagtgtac gaagctgccg ctgtggaagt ggatgtatct gcttccatca cactgcaagt	360
gtcggtcgac gccccaggga acatttcctg tctctgggtc ttttaagcaca gctccctgaa	420
ttgccagcca cattttgatt tacaaaacag aggagttgtt tccatggtca ttttgaaaat	480
gacagaaacc caagctggag aatacctact ttttattcag agtgaagcta ccaattacac	540
aatattgttt acagtgagta taagaaatac cctgctttac acattaagaa gaccttactt	600
tagaaaaatg gaaaaccagg acgccctggt ctgcatact gagagcgttc cagagccgat	660
cgtggaatgg gtgctttgcg attcacaggg ggaaagctgt aaagaagaaa gtccagctgt	720
tgtaaaaag gaggaaaaag tgcttcatga attatttggg acggacataa ggtgctgtgc	780
cagaaatgaa ctgggcaggg aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaactcc	840
tcagaccaca ttgccacaat tatttcttaa agtaggggaa cccttatgga taagggtcaa	900
agctgttcat gtgaaccatg gattcgggct cacctgggaa ttagaaaaca aagcactcga	960

ggagggaac tactttgaga tgagtaccta ttcaacaaac agaactatga tacggattct	1020
gtttgtttt gtatcatcag tggcaagaaa cgacaccgga tactacactt gttcctcttc	1080
aaagcatccc agtcaatcag ctttggttac catcgtagaa aagggaattt taaatgctac	1140
caattcaagt gaagattatg aaattgacca atatgaagag ttttgTTTT ctgtcaggtt	1200
taaagcctac ccacaaatca gatgtacgtg gaccttctct cgaaaatcat ttccttgta	1260
gcaaaagggt cttgataacg gatacagcat atccaagttt tgcaatcata agcaccagcc	1320
aggagaatat atattccatg cagaaaatga tgatgcccc tttacaaaa gtgtcacgt	1380
gaatataaga aggaaacctc aagtgtctgc agaagcatcg gcaagtcagg cgtcctgttt	1440
ctcggtatga taccattac catcttgac ctggaagaag tgttcagaca agtctccaa	1500
ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa aagtgtttgg	1560
acagtgggtg tcgagcagta ctctaacat gagtgaagcc ataaaagggt tcctggtcaa	1620
gtgctgtgca tacaattccc ttggcacatc ttgtgagacg atccttttaa actctccagg	1680
ccccctccct ttcaccaag acaacatctc attctatgca acaattggtg tttgtctct	1740
cttcattgtc gttttaacce tgctaatttg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga	1800
aagccagcta cagatggtag aggtgaccgg ctctcagat aatgagtact tctacgttga	1860
tttcagagaa tatgaatatg atctcaaatg ggagtttcca agagaaaatt tagagtttg	1920
gaaggtacta ggatcaggtg cttttggaaa agtgatgaac gcaacagctt atggaattag	1980
caaacacagga gtctcaatcc aggttgccgt caaatgctg aaagaaaaag cagacagctc	2040
tgaaagagag gcactcatgt cagaactcaa gatgatgacc cagctgggaa gccacagaa	2100
tattgtgaac ctgctggggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga tttttgaata	2160
ctgttgctat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa agagaaaaat ttcacaggac	2220
ttggacagag attttcaagg aacacaattt cagtttttac cccactttcc aatcacatcc	2280
aaattccagc atgcctggtt caagagaagt tcagatacac ccgactcgg atcaaatctc	2340
agggcttcat gggaattcat ttcactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag	2400
gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgct tacatttgaa gatcttcttt gctttgcata	2460
tcaagttgcc aaaggaatgg aatttctgga atttaagtcg tgtgttcaca gagacctggc	2520
cgccaggaac gtgcttgta cccacgggaa agtgggtgaag atatgtgact ttggattggc	2580
tcgagatata atgagtatt ccaactatgt tgcaggggc aatgcccgtc tgcctgtaaa	2640
atggatggcc cccgaaagcc tgtttgaagg catctacacc attaagagtg atgtctggtc	2700
atatggaata ttactgtggg aaatcttctc acttggtgtg aatccttacc ctggcattec	2760

ggttgatgct aacttctaca aactgattca aaatggattt aaaatggatc agccatttta 2820

tgctacagaa gaaatatata ttataatgca atcctgctgg gcttttgact caaggaaacg 2880

gccatccttc cctaatttga cttcggtttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc 2940

gatgtatcag aatgtggatg gccgtgtttc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg 3000

acctttcagc agagagatgg atttggggct actctctccg caggctcagg tcgaagattc 3060

gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac ctatccctaa caggctgtag 3120

attacaaaa caagattaat ttcatcacta aaagaaaatc tattatcaac tgctgcttca 3180

ccagactttt ctctagaagc tgtctgcgtt tactcttggt ttcaaaggga cttttgtaaa 3240

atcaaatcat ccgtgcacaa ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgat 3300

ctgcatccaa ggccttctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag tacagtatat 3360

tcttgtaaat acataaaaca aaagcatttt gctaaggaga agctaatatg attttttaag 3420

tctatgtttt aaaataatat gtaaattttt cagctattta gtgatataat ttatgggtgg 3480

gaataaaatt tctactacag aattgcccat tattgaatta ttacatggt ataattaggg 3540

caagtcttaa ctggagtcca cgaacccctt gaaattgtgc acccatagcc acctacacat 3600

tccttcaga gcacgtgtgc ttttacccca agatacaagg aatgtgtagg cagctatggt 3660

tgtcacagcc taagatttct gcaacaacag gggttgtatt gggggaagtt tataatgaat 3720

aggtgttcta ccataaagag taatacatca cctagacact ttggcggcct tcccagactc 3780

agggccagtc agaagtaaca tggaggatta gtattttcaa taaagttact cttgtcccca 3840

caaaaaaa 3848

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag"

<400> 3

His His His His His His

1

5

<210> 4

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 4

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu

1 5 10 15

Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr

20 25 30

Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Glu

35 40 45

Glu Glu Glu Tyr Glu Glu

50